

T.C.
İSTANBUL SABAHATTİN ZAİM ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
BESLENME VE DİYETETİK ANABİLİM DALI
BESLENME VE DİYETETİK BİLİM DALI

KOLAJEN İÇEREN NÜTRİKOZMETİK YEŞİL ÇAYIN
YAŞLANMA KARŞITI İŞLEVİNİN SPEKTROSKOPİK,
***IN-VITRO* VE MOLEKÜLER YÖNTEMLER İLE**
ARAŞTIRILMASI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Meysa Nur ÖZDEMİR

İstanbul
Haziran-2024

T.C.
İSTANBUL SABAHATTİN ZAİM ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
BESLENME VE DİYETETİK ANABİLİM DALI
BESLENME VE DİYETETİK BİLİM DALI

KOLAJEN İÇEREN NÜTRİKOZMETİK YEŞİL ÇAYIN
YAŞLANMA KARŞITI İŞLEVİNİN SPEKTROSKOPİK,
IN-VITRO VE MOLEKÜLER YÖNTEMLER İLE
ARAŞTIRILMASI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Meysa Nur ÖZDEMİR

Tez Danışmanı

Dr. Öğr. Üyesi İsmail Hakkı TEKİNER

Eş Danışman

Dr. Öğr. Üyesi Yasemin YILMAZER

İstanbul

Haziran, 2024

TEZ ONAYI

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Müdürlüğüne,

Bu çalışma, jürimiz tarafından Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı, Beslenme ve Diyetetik Bilim Dalında YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Danışman : Dr. Öğr. Üyesi İsmail Hakkı TEKİNER

Üye : Doç. Dr. Elvan YILMAZ AKYÜZ

Üye : Dr. Öğr. Üyesi Mehmet DEMİRCİ

Onay

Yukarıdaki imzaların, adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylıyorum.

Prof. Dr. Erhan İÇENER
Enstitü Müdürü

BİLİMSEL ETİK BİLDİRİMİ

Yüksek lisans tezi olarak hazırladığım “**Kolajen İçeren Nütrikozmetik Yeşil Çayın Yaşlanma Karşıtı İşlevinin Spektroskopik, *In-vitro* ve Moleküler Yöntemler ile Araştırılması**” adlı çalışmanın öneri aşamasından sonuçlandığı aşamaya kadar geçen süreçte bilimsel etiğe ve akademik kurallara özenle uyduğumu, tez içindeki tüm bilgileri bilimsel ahlak ve gelenek çerçevesinde elde ettiğimi, tez yazım kurallarına uygun olarak hazırladığımı, bu çalışmamda doğrudan veya dolaylı olarak yaptığım her alıntıya kaynak gösterdiğimi ve yararlandığım eserlerin kaynakçada gösterilenlerden olduğunu beyan ederim.

Meysa Nur ÖZDEMİR

ÖN SÖZ

Tez çalışmam süresince yoluma ışık tutan ve farklı mesleki bakış kazandıran tez danışmanlarım Dr. Öğr. Üyesi İsmail Hakkı TEKİNER ve Dr. Öğr. Üyesi Yasemin YILMAZER'e, hücre kültürü ve HPLC analizlerinde destek veren Doç. Dr. Mustafa YAMAN, Dr. Ömer Faruk MIZRAK ve Arş. Gör. Ferhat BOSTANCI'ya, her daim yanımda olan ve her zaman desteğini hissettiğim Sevgili Eş 'im Ahmet Veli ÖZDEMİR'e , hayatım boyunca desteklerini ve güvenlerini esirgemeyen ebeveynlerim Sibel ve Murat ÇALIK'a, kardeşlerim Merve Nur SOFUOĞLU ve Eslem Su ÇALIK' a, teşekkürlerimi sunarım.

Meysa Nur ÖZDEMİR
İstanbul-2024

ÖZET

KOLAJEN İÇEREN NÜTRİKOZMETİK YEŞİL ÇAYIN YAŞLANMA KARŞITI İŞLEVİNİN SPEKTROSKOPİK, IN-VITRO VE MOLEKÜLER YÖNTEMLER İLE ARAŞTIRILMASI

Yüksek Lisans, Beslenme ve Diyetetik

Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi İsmail Hakkı TEKİNER

Haziran, 2024 – 83 Sayfa

Kolajen, hücrenin büyümesine destek olan ve bağ dokularının esnek yapısını sağlayan bir yapıdır. İşlevselliğine göre 28 farklı türü bulunmakta olup, aralarında Tip 1, 2, 3 ve 4 kolajenler en yaygınlarıdır. Bu çalışmada, kolajen içeren nütrikozmetik yeşil çayın yaşlanma karşıtı işlevinin spektroskopik, *in vitro* ve moleküler yöntemler ile araştırılması amaçlanmıştır. Bu bağlamda, Tip 1-Tip 3 içeren kolajen miksi, kolajenli yeşil çay ve normal yeşil çay örneklerinde, LC-MS/MS ile aminoasit profili, L929 ve HaCaT hücre hatlarında MTS hücre canlılığı etkileri ve toplam rölatif telomer uzunluğu incelenmiştir. Bulgulara göre, EAA ve non-EAA değerleri Tip 1-Tip 3 kolajen miksinde 3338 mg/100 g ve 19482 mg/100 g; kolajenli yeşil çayda ise 18,0 mg/100 g ve 22,3 mg/100 g olarak belirlenmiştir. MTS testi, L929 hücre canlılığında, 48. saatte 200 µg/ml Tip 1-Tip 3 kolajen miksinde %114,4 ve 400 µg/ml kolajenli yeşil çayda %116,6; HaCaT hücre canlılığında ise, 48. saatte, 400 µg/ml Tip 1-Tip 3 kolajen miksinde %120,4 ve 100 µg/ml kolajenli yeşil çayda ise %116,1 artış olduğunu göstermiştir. Toplam rölatif telomeraz uzunluğu bulgularına göre, L929 hücrelerinde 24.saate 64,7 kat, HaCaT hücrelerinde ise 48.saat sonunda 2,2 katı artış belirlenmiştir. Sonuç olarak, kolajen içeren nütrikozmetik ürünlerin yaşlanma karşıtı etkilerinin geniş kapsamlı araştırılması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kolajen, Nütrikozmetik, Yeşil Çay, Yaşlanma Karşıtı

ABSTRACT

EVALUATION OF ANTI-AGEING FUNCTION OF COLLAGEN-CONTAINING NUTRICOSMETIC GREEN TEA USING SPECTROSCOPIC, IN-VITRO AND MOLECULAR METHODS

Meysa Nur ÖZDEMİR

Master, Nutrition and Dietetics

Thesis Advisor: Asst. Prof. Dr. İsmail Hakkı TEKİNER

June, 2024 - 83 Pages

Collagen is a structure that supports cell growth and the flexible structure of connective tissues. There are 28 types, and Types 1, 2, 3, and 4 are the most common. This study aimed to investigate the anti-ageing function of nutricosmetic green tea containing collagen by spectroscopic, *in vitro* and molecular methods. Therefore, Type 1 & 3 collagen mix, collagen-containing green tea and regular green tea were exposed to amino acid profiling by LC-MS/MS, *in vitro* MTS cell viability on L929 and HaCaT cells, and total relative telomere length quantification. The findings showed that EAA and non-EAA levels in Tip 1 & 3 collagen mix and collagen-containing green tea were found to be 3338, 19482 mg/100 g, and 18.0 and 22.3 mg/100 g, respectively. MTS results revealed that in L929 viability, 200 µg/ml of Tip 1-Tip 3 collagen mix caused a 114.4% increase, whereas 400 µg/ml of collagen containing green tea by 116.6% at 48thh. However, in HaCaT cells viability, 400 µg/ml of Tip 1-Tip 3 collagen mix caused a 114.4% increase, and 100 µg/ml of collagen-containing green tea by 116.1% at 48th h. Total relative telomere length quantification indicated an increase of 64.7 fold in L929 cells at 24th h and a 2.2 fold increase in HaCaT cells at 48th h. Overall, we concluded that the anti-ageing effects of collagen-containing nutricosmetic products should be extensively investigated.

Keywords: Collagen, Nutricosmetic, Green Tea, Anti-Ageing

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	i
BİLİMSEL ETİK BİLDİRİMİ	ii
ÖN SÖZ	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLolar LİSTESİ	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ	ix
KISALTMALAR LİSTESİ	xi
BİRİNCİ BÖLÜM	
GİRİŞ	1
İKİNCİ BÖLÜM	
KOLAJEN, NÜTRİKOZMETİKLER VE YAŞLANMA KARŞITI ETKİLERİ 3	
2.1 Kolajen Nedir?	3
2.2 Kolajen Tipleri	8
2.2.1 Tip 1 Kolajen	10
2.2.2 Tip 2 Kolajen	13
2.2.3 Tip 3 Kolajen	14
2.2.4 Tip 4 Kolajen	14
2.2.5 Diğer Kolajen Tipleri	14
2.3 Kolajen Kaynakları	15
2.3.1 Hayvansal Kaynakları	15
2.4 Kolajenin Uygulama Alanları	18
2.5 Cilt Sağlığını Etkileyen Faktörler	19
2.5.1 Cilt Sağlığında Kolajenin Rolü	20
2.5.2 Cilt Sağlığında Yeşil Çayın Rolü.....	21
2.6 Nütrikozmetikler	22
2.6.1 Tanımı	22
2.6.2 Çeşitleri	23
2.6.3 Pazarı.....	24
2.6.4 Gelecek Öngörülleri	25
2.7 Telomer ve Yaşlanma.....	26

ÜÇÜNCÜ BÖLÜM

GEREÇ VE YÖNTEM.....	28
3.1 Gereç	28
3.2 Yöntemler.....	30
3.2.1 Aminoasit Analizi	30
3.2.2 Hücre Canlılık Testi	30
3.2.3 Karşılaştırmalı Telomer Uzunluğu Tayini	31
3.2.3.1 Genomik DNA İzolasyonu.....	31
3.2.3.2 Telomer Uzunluğu	32
3.2.4 İstatistik Analiz	33

DÖRDÜNCÜ BÖLÜM

BULGULAR.....	34
4.1 Aminoasit Profili Bulguları	34
4.2 Hücre Canlılık Testi Bulguları	38
4.3 Telomer Uzunluğu Bulguları	44
4.4 İstatistik Bulgular	45

BEŞİNCİ BÖLÜM

DEĞERLENDİRME VE TARTIŞMA	46
5.1 Tartışma.....	46
SONUÇ.....	53
KAYNAKÇA	54

TABLolar LİSTESİ

Tablo 2.1: Kolajenlerin Yapı ve İşlevlerine Göre Sınıflandırılması	9
Tablo 2.2: Kolajenin Farklı Kaynakları ve Özellikleri	16
Tablo 2.3: Kozmetik Ürünlerinde Sıklıkla Başvurulan Besin Hammadde Örnekleri	23
Tablo 3.1: Tip 1 ve Tip 3 Kolajen Miksi Ürün Etiket İçeriği	28
Tablo 3.2: Nütrikozmetik Kolajenli Yeşil Çay Ürün Etiket İçeriği	28
Tablo 3.3: Normal Yeşil Çay Ürün Etiket İçeriği	29
Tablo 3.4: Yeşil Çayın Biyoaktif Bileşenleri (100 g)	29
Tablo 3.5: Telomer Amplifikasyon Koşulları	32
Tablo 4.1: Tip 1 ve Tip 3 Kolajen Miksi EAA ve non-EAA Bulguları	34
Tablo 4.2: Nütrikozmetik Kolajenli Yeşil Çay EAA ve non-EAA Bulguları	36
Tablo 4.3: L929 Hücre Hattında 24 ve 48 Saat Sürelerle Örneklerin Uygulamasının Hücre Canlılığına (HC) Etkisi (Veriler; % Canlılık Ortalama \pm Standart Sapma)	38
Tablo 4.4: HaCaT Hücre Hattında 24 ve 48 Saat Sürelerle Örneklerin Uygulamasının Hücre Canlılığına (HC) Etkisi (Veriler; % Canlılık Ortalama \pm Standart Sapma)	41

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1: Kolajenin İnsan Vücudunda Çeşitli Dokulardaki Dağılımı.....	4
Şekil 2.2: Kolajenin Yapısı ve İşlevi.....	6
Şekil 2.3: Farklı Tip Kolajenlerin Mikroskopik Görüntüleri.....	7
Şekil 2.4: Kolajenin Biyosentezinde Gerekli Olan Mikro ve Makro Besinler	8
Şekil 2.5: Tip 1 Kolajenin Yapısı.....	10
Şekil 2.6: Tip 1 Kolajenin Sentezi	11
Şekil 2.7: Memeli Hayvanların Farklı Vücut Kısımlarının Kolajen İçeriği.....	15
Şekil 2.8: Doğal Kolajenin Küçük, Düşük Molekül Ağırlıklı Peptitlere İşlenmesi...	17
Şekil 3.1: Örnekler	30
Şekil 4.1: Tip 1 ve 3 Kolajen Miksi EAA Profili.....	35
Şekil 4.2: Tip 1 ve 3 Kolajen Miksi non-EAA Profili	36
Şekil 4.3: Nütrikozmetik Kolajenli Yeşil Çayın EAA Profili.....	37
Şekil 4.4: Nütrikozmetik Kolajenli Yeşil Çayın non-EAA Profili	38
Şekil 4.1: L929 Hücre Hattı Tip 1 ve Tip 3 Kolajen Miksi, 24-48 Saat MTS Sonuçları. Tek yönlü ANOVA, Tukey Post Hoc Testi Kontrol ve Örnekler Deney Grubu, Gruplararası Karşılaştırma, *p < 0.05.....	39
Şekil 4.2: L929 Hücre Hattı Nütrikozmetik Kolajenli Yeşil Çay, 24-48 Saat MTS Sonuçları. Tek yönlü ANOVA, Tukey Post Hoc Testi Kontrol ve Örnekler Deney Grubu, Gruplararası Karşılaştırma, *p < 0.05.....	40
Şekil 4.3: L929 Hücre Hattı Normal Kolajenli Yeşil Çay, 24-48 Saat MTS Sonuçları. Tek yönlü ANOVA, Tukey Post Hoc Testi Kontrol ve Örnekler Deney Grubu, Gruplararası Karşılaştırma, *p < 0.05	40
Şekil 4.4: L929 Mikroskop Görüntüsü.....	41
Şekil 4.5: HaCaT Hücre Hattı Tip 1 ve Tip 3 Kolajen Miksi, 24-48 Saat MTS Sonuçları. Tek yönlü ANOVA, Tukey Post Hoc Testi Kontrol ve Örnekler Deney Grubu, Gruplararası Karşılaştırma, *p < 0.05.....	42
Şekil 4.6: HaCaT Hücre Hattı Nütrikozmetik Kolajenli Yeşil Çay, 24-48 Saat MTS Sonuçları. Tek yönlü ANOVA, Tukey Post Hoc Testi Kontrol ve Örnekler Deney Grubu, Gruplararası Karşılaştırma, *p < 0.05.....	43
Şekil 4.7: HaCaT Hücre Hattı Normal Yeşil Çay, 24-48 Saat MTS Sonuçları. Tek yönlü ANOVA, Tukey Post Hoc Testi Kontrol ve Örnekler Deney Grubu, Gruplararası Karşılaştırma, *p < 0.05	43

Şekil 4.8: HaCaT Mikroskop Görüntüsü	44
Şekil 4.9: L929 Hücre Hattı Rölatif Telomer Uzunluğu.....	44
Şekil 4.10: HaCaT Hücre Hattı Rölatif Telomer Uzunluğu.....	45



KISALTMALAR LİSTESİ

°C	: Santigrad Derece
%	: Yüzde
μ	: Mikro (10 ⁻⁶)
±Ss	: Standart Sapma
AA	: Aminoasit
AGE	: İleri Glikasyon Son Ürünleri
Ar-Ge	: Araştırma ve Geliştirme
BKİ	: Beden Kitle İndeksi
BSE	: Sığır Süngerimsi Ensefalopatisi (Bovine spongiform encephalopathy)
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
EAA	: Esansiyel Aminoasit
ECG	: Epikateşin Galat
ECM	: Hücre Dışı Matris
EGCG	: Epigallokateşin Galat
g	: Gram
Gly	: Glisin Aminoasit
GTP	: Yeşil Çay Polifenolleri
HA	: Hiyalüronat
HK	: Hidroliz Kolajen
HC	: Hücre Canlılığı
HYP	: Hidroksiprolin
IR	: İmmünoreaktivite
kDa	: Kilodalton
Kkal	: Kilokalori

LC-MS/MS	: Sıvı Kromatografi-Kütle Spektrometresi
LOD	: Gözlenebilme Sınırı (Limit of Detection)
LOQ	:Tayin Sınırı (Limit of Quantification)
LYS	: Lizin
MMP	: Matriks Metalloproteinaz
mL	: Mililitre
m-RNA	:Mesajcı Ribonükleik Asit
MTS	: <i>In vitro</i> Hücre Canlılık Testi
MW	: Moleküler Ağırlık
Nm	: Nanometre
Non-EAA	: Non-Esansiyel Aminoasit
PRO	: Prolin
RNA	: Ribonükleik Asit
RPM	: Dakikada ki Dönüş Hızı
SCR	: Tek Kopya Referansı
SD	: Stria Distensae
TL	: Telomer Uzunluğu
UVR	: Ultraviyole Radyasyon
Vd.	: Ve Diğerleri
Vb.	: Ve Benzeri

BİRİNCİ BÖLÜM

GİRİŞ

Yunanca “*Üretmek*” ve “*Yapıştırıcı*” sözcüklerinden gelen “*Kolajen*”, 19.yüzyılda bağ dokuların kaynatılması ile ortaya çıkan jelatin bileşenini tanımlamak için bulunmuştur. Kolajen, hücrelerin sabit kalmasını sağlayan biyolojik bir yapıştırıcıdır. Diğer taraftan ise, çapraz kesitli fibriller halinde kendi başına birleşme gösteren, hücrenin büyümesine destek olmakla beraber bağ dokularının esnek yapısında görev alan hücre dışı matrisinde (ECM) yer alan ve çubuksu üçlü sarmal bir yapıdır (Sorusanova vd., 2019; Naomi vd.,2021).

İnsan vücudunda bulunan toplam protein düzeyinin ortalama %30’u kolajen yapıdan oluşmaktadır (Lin vd., 2020).

Supramoleküler kompozisyon ve işlevsel yapı olarak 28 tür kolajen tespit edilmiştir). Literatürde en sıklıkla rastlanan tipleri Tip 1, Tip 2, Tip 3 ve Tip 4’dür. İnsan vücudunda ise en fazla bulunan Tip 1 kolajen olup, tüm kolajen seviyesinin %90’ ını oluşturmaktadır (Fujisaki ve Futaki, 2022; Shi vd., 2022).

Tip 1 kolajen, üçlü sarmal oluşturan iki özdeş alfa-1 Tip 1 zincirinden ve bir alfa-2 Tip 1 zincirinden meydana gelmektedir Bağ doku, tendon, kornea ve deri gibi birçok dokunun temel proteini olarak yer almaktadır. Tendonda bulunan temel fibril yapılar Tip 1 kolajenden oluşmakta olup, uygulanan mekanik kuvvetlere karşı gerilme direnci göstermek adına paralel lif demetleri oluşturmaktadır (De Padilla vd., 2021; Rico-Llanos vd., 2021).

Araştırmalar, Tip 3 kolajen yapısının içeriğinde Tip 1 kolajenin varlığından bahsetmektedir. Tendonların daha küçük kolajen demetlerinden oluşan Tip 3 kolajeni de kapsadığı bilinmektedir (Senadheera vd., 2020).

İnsan vücudunda Tip 1 kolajenden sonra en fazla Tip 3 kolajen bulunmaktadır. Tip 3 kolajen, vücutta geçici matris oluşturarak cilt yaralarının onarımında önemli bir rol almaktadır (Makuszevska vd., 2020; Wang vd., 2020).

Tip 2 kolajen, kıkırdak dokunun temel bileşeni olarak bulunmaktadır. Kolajen Tip 2' ye kolajen Tip 3 çapraz olacak şekilde bağlanır ve kıkırdak dokuda bulunan kolajen fibriller yapısını ve biyomekaniğini regüle etmektedir (Wu vd., 2021).

Kolajen en çok deri, tendon, kemik, kıkırdak veya rekombinant kolajen gibi hayvansal yan ürünlerdir. Ayrıca, balık, denizanası ve süngerler gibi deniz ürünleri de kolajence zengindirler. Balık derisine Tip I kolajen elde etmek için sıklıkla başvurulmaktadır. Hastalık bulaşma riski düşük ve dini kısıtlamaları olmadığı için balık diğer kaynaklara kıyasla daha avantajlı görülmektedir. Sığırlar, kolajen açısından önemli bir kaynak olduğu halde, sığır süngerimsi ensefalopatisi (BSE) gibi zoonotik hastalık riski nedeniyle daha az tercih edilebilmektedir (Geahchan vd., 2022).

Yaşlanma ile insan vücudunda dış çevreye en fazla maruz kalan organ cildir. Cilt yaşlanması, su kaybı, cilt elastikiyetinin azalması ve kırışıklıkların varlığı ile karakterize edilmektedir (Shin vd.,2019).

İnsan derisinin kuru ağırlığının %80'i kolajendir. Bu oranın %80-90 Tip 1, %8-12 Tip 3 ve %5 ise Tip 5'den oluşmaktadır. Yaşlanma sonucu, kolajenin translasyonunda görevli olan enzimlerde bir azalma meydana gelmektedir ve kolajen yapımına yardımcı olan fibroblastlar ile cildi beslemekte olan damarların miktarında düşüş olmaktadır (Hwang vd., 2020).

Cilt dokusunu iyileştirmek ve sağlıklı bir görünüm vermek adına birçok besin ve takviyesi kullanılmaktadır. Doğrudan kolajen takviyelerinin, özellikle de kolajen peptit içeriğe sahip olanların, diğer kolajen kaynaklı takviyelere oranla daha sağlıklı, güvenilir ve maliyet açısından uygun olduğu görülmektedir. Ancak, nütrikozmetikler yaşlanma karşıtı amaçlı yiyecek ve içecekler olarak raflarda yerini almıştır (Pu vd., 2023).

Nütrikozmetik ürün geliştirmek için sıklıkla kolajen hidrolizat benzeri "biyoaktif peptitlere" başvurulmaktadır. Birçok çalışma, hidrolizat kolajenin oral yolla alınması ile cilt sağlığı için olumlu etkisi olacağı üzerine odaklanmıştır. Oral olarak alınan kolajen içeren nütrikozmetik ürünlerin Anti-Aging ve cilt üzerine etkilerini inceleyen az düzeyde çalışma bulunmaktadır (Lupu vd.,2019; Rustad vd.,2021).

Bu çalışmada, kolajen içeren nütrikozmetik yeşil çayın yaşlanma karşıtı fonksiyonunun *in-vitro* ve moleküler yöntemler ile araştırılması amaçlanmıştır.

İKİNCİ BÖLÜM

KOLAJEN, NÜTRİKOZMETİKLER VE YAŞLANMA KARŞITI ETKİLERİ

2.1 Kolajen Nedir?

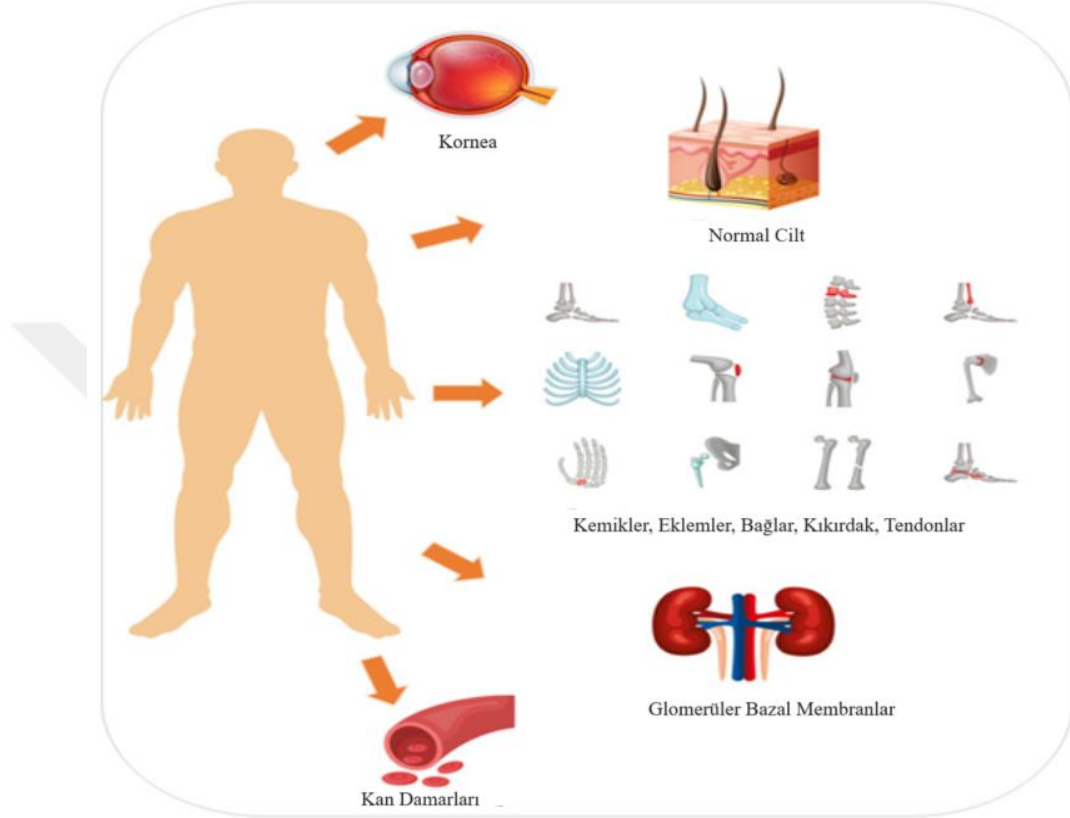
Yunanca 'da tutkal oluşturan madde anlamına gelen kolajen, Yunanca kolla “yapıştırıcı” ve gen “doğurmak” kelimelerinden türetilmiş olup, Latince bir kelime olarak günümüzde kolajen şeklinde anılmaktadır. Eski Yunan ve Roma dönemlerinde kolajen yapı tutkal madde olarak kullanılmakla beraber, kemikler, tendonlar ve deri gibi kolajenden zengin kaynakların denatürasyona uğraması sonucu meydana gelmekteydi. Kolajen yapı, insan vücudunda biyolojik doku ve hücreleri bir arada tutan birleştirici özellik göstermektedir (Andriotis vd.,2023).

Kolajen hücre dışı matris (ECM), deri, kemikler, tendonlar, bağlar, kırık ve kan damarları başta olmak üzere farklı dokularda bulunmaktadır (Mienaltowski vd., 2021).

İnsanın vücut dokuları, hücresel olan ve organların hücresel yapıda olmayan bileşeni olarak yer alan hücre dışı matristen (ECM) meydana gelmektedir. Elastin, hiyalüronat (HA) ve proteoglikanların, kolajen ile birleşmesi sonucu, hücreye mekanik özellik veren ve hücrenin stabilitesini sağlayan veya işlevsel hale gelmesinde görev alan ECM'yi oluşturmaktadırlar. ECM'nin temel görevlerinden başlıcası dokularda bulunan hücrelere fiziksel olarak destek sağlamasının yanı sıra hücresel davranışların bir düzen içinde ilerlemesinde oldukça büyük bir göreve sahiptir. Kolajenler, glikoproteinler ve proteoglikanlar, üç boyutlu bir ağ sarmalında düzenlenmekte olup, ECM proteinlerinin temel kategorileridir (De Martino ve Bravo-Cordero, 2023).

ECM' nin baskın bileşeni olarak yer alan kolajen, omurgalı canlıların hücrelerinde en fazla bulunan protein yapısı olarak görülmektedir. İnsanın vücut mekanizmasında işlevi olan birçok organ için, kolajen hücre adezyonunda, hücrelerin yer değiştirmesinde, farklılaşmasında ve fonksiyonlarında yapısal ve biyolojik olmak üzere destek vermektedir (Li vd., 2023; Biswal ve Agmon, 2023).

Kolajen yapı başlıca, derilerde, kıkırdaklarda, tendonlarda ve kemik bileşiminde yer almaktadır. Memelilerde, toplam vücut protein düzeyinin %30' u kolajenden oluşmaktadır. Kolajen, insan derisinin, kuru ağırlık miktarının %80'ini meydana getirmektedir. İnsan derisi, kan damarı, kıkırdağı vb. farklı bağ dokularının temel iskelesi olarak rol almaktadır (Zhang vd., 2023).



Şekil 2.1: Kolajenin İnsan Vücudunda Çeşitli Dokulardaki Dağılımı

Kaynak: Karamanos vd., 2021

Kolajen, genetik açıdan birbirinden farklı moleküllerden meydana gelen süper aileyi temsil etmektedir. Günümüze kadar, omurgalılarda 44 adet gen tarafından kodlanmış olan 28 çeşit kolajen tipi bildirmektedir. Kolajen süper ailesinin 28 tipi, kolajen moleküllerinin bir araya gelmesiyle ortaya çıkan supramoleküler mimariye sayılı olmak üzere daha fazla gruplandırılmaktadır. Bu bildirilen 28 tip kolajen içinden en baskın ve en fazla bilinen tipler; Tip 1, Tip 2, Tip 3, Tip 4 ve Tip 5 olmak üzere 5 gruba ayrılmaktadır (Andriotis vd., 2023).

Bütün kolajen yapıların temel ortak yönü benzersiz yapısal elemente sahip olmalarının yanı sıra kolajeni oluşturan üçlü sarmal yapıya sahip olmalıdır. Doğal yollardan

sentezlenen kolajen molekül yapıları, karakteristik bir sarmal yapıya sahip üç adet uzun aminoasit (AA) zincirlerinden oluşmaktadır (Jafari vd., 2020; Darvish, 2022).

Farklı türlerde bulunan hayvanların, kolajen profilleri incelendiğinde en az 46 adet birbirine benzemeyen polipeptit zinciri görülmektedir (Matinong vd., 2022).

Kolajen, birbirine sarılmış halde bulunan üç aa zincirinden oluşan üçlü sarmal yapıdır. Kolajen proteininin temel bileşenleri, glisin, prolin ve hidroksiprolin olmak üzere bu 3 AA'dan oluşmaktadır Şekil 2.2' de belirtilen her bir alfa (α) zincirinin ağırlığı 100 kilodalton (kDa) moleküler ağırlıkta olup, 1000 adet AA yer almaktadır ve bununla beraber glisin aminoasitinde yer aldığı her üç pozisyonda bir birbirini tekrar eden spesifik bir AA dizisinden ortaya çıkmaktadır (Añazco vd., 2023).

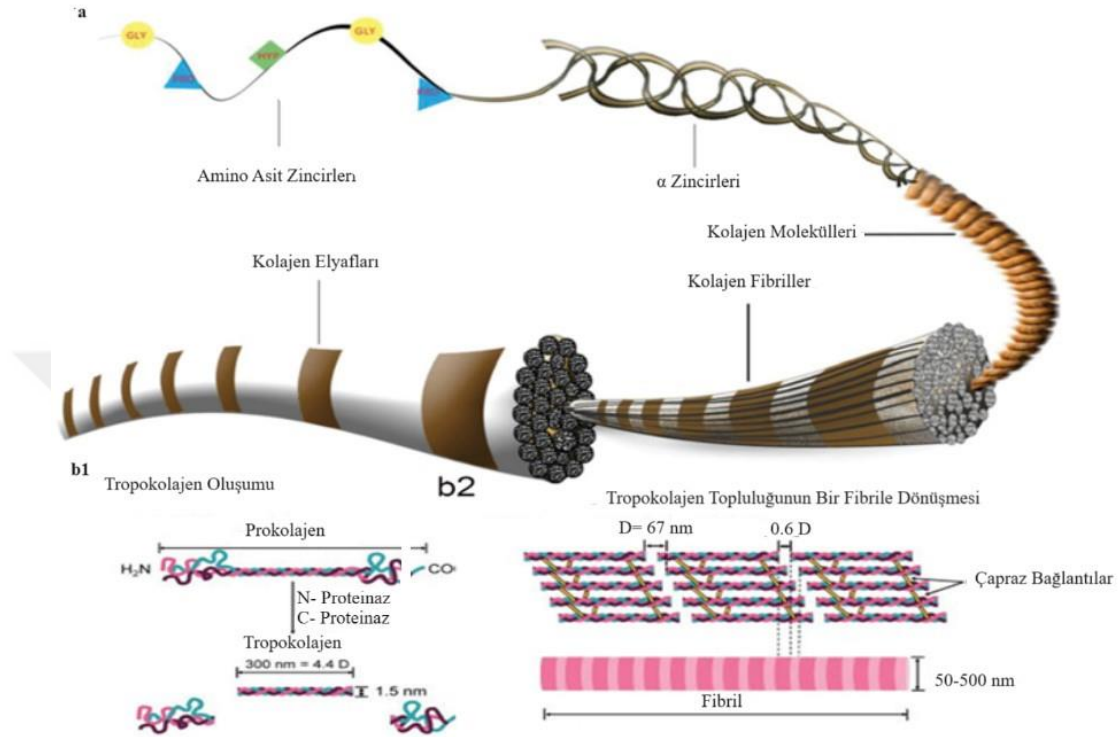
Kolajen zincirleri sıklıkla birbirini tekrar eden glisin-XY motifinden oluşmaktadır. Burada glisin aminoasidi iken, X ve Y kodları ise sırasıyla çoğunlukla prolin ve hidroksiprolin aminoasitlerini temsil etmektedir. Bu motif ile kolajen diğer ECM bileşenlerinden ayrılır (Holmes vd., 2018).

Çeşitli kolajen türlerine bakıldığı zaman, α -zincirlerinin kompozisyonunu etkileyen birçok faktör bulunmaktadır. Bunlar, zincirin tekrarlamaya sıklığına, glisin-XY motifini bulunduran segmentin boy uzunluğuna, kesintili olması veya olmamasına, X ve Y kodlarında ortaya çıkan AA kalıntılarına bağlı olmak üzere değişkenlik göstermektedir (Sorushanova vd., 2021).

Glisin, bağlı olduğu yan zincirinde, sadece bir hidrojen atomuna sahip olan en küçük AA olmasından dolayı, hiçbir sterik etki bulunmaksızın süper spiroketlerin merkezinin bir parçası olmaktadır. Bunun için, hidrofobik çekirdeğe sahip son süper spiroketleri meydana getirmek adına, üç sarmal α zincirini sıkı bir biçimde bir arada tutmamaktadır. Xaa ve Yaa kodlarındaki iki AA çoğu zaman prolin ve hidroksiprolin olarak konumlanmaktadır (Zhu vd., 2022).

Kolajen, Şekil 2.2'de belirtilen öncü molekül olan prokolajenden ayrılmaktadır. Kolajenin meydana gelme sürecindeki en önemli basamak, çözünebilir prokolajen öncüllerinin C-terminal proteolitik işlenmesidir. Prokolajenin işlenmesi için başlıca, prokolajen N-proteinaz ve prokolajen C-proteinaz enzimlerine ihtiyaç duyulmaktadır. C-proteinaz enzimi özellikle doğal ve denatürasyona uğramış olan Tip 1, Tip 2 ve Tip 3 prokolajenleri parçalara ayırmada rolü bulunmaktadır. Diğer taraftan N-proteinaz enzimi proteinlerin doğal bir konformasyonda olduğu durumda, N-propeptitleri Tip 1

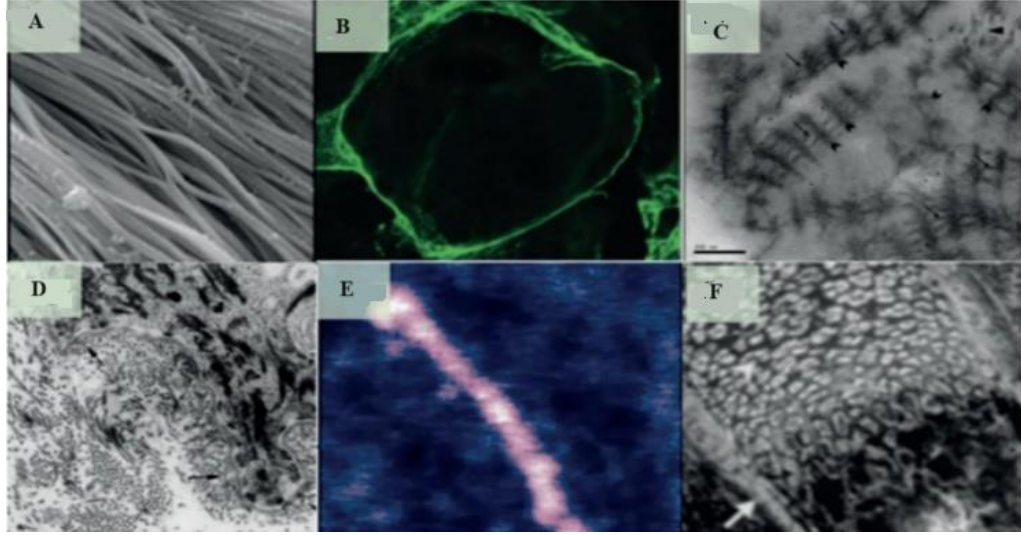
ve Tip 2 prokolajenlerinden parçalama gibi bir rolü üstlenmektedir fakat proteinler, N-telopeptitler artık bir saç telinde dahi olmayacak biçimde kısmen azalmış ise bu durum olmamaktadır (Chen vd., 2022).



Şekil 2.2: Kolajenin Yapısı ve İşlevi

Kaynak: Xu vd., 2021

Polipeptit zincirlerinin düzenli bir halde olması ve terminallerinin fark türlerine sahip olması, fibril olan ve olmayan kolajen çeşitleri için farklılık sağlamaktadır. Kolajen tipleri, sahip oldukları farklı sarmal boyutlarına ve sarmal olmayan bölümlerin dağılımına sebep olan konformasyonlarına bağlı olarak farklılık göstermektedirler. Bu özellikler, kolajenleri farklı gruplara sınıflandırmak için tercih edilmektedir. Genel olarak bu sınıflandırma şu şekilde yapılmaktadır. Fibriler kolajenler (A), bazal membran kolajeni (B), mikrofibriler kolajen (C), en yaygın bağlayıcı kolajen(D), kesintili üçlü sarmala sahip fibril kolajen (FACIT) (E) , transmembran kolajeni (F), olmaktadır (Şekil 2.3) (Terzi vd., 2020).



Şekil 2.3: Farklı Tip Kolajenlerin Mikroskopik Görüntüleri

A- Fibril Oluşturan Kolajenler (Tip I), B- Bazal Membran Kolajenler (Tip IV), C- Mikrofibriler Kolajenler (Tip VI), D- En yaygın bağlayıcı Fibriller Kolajenler (Tip VI), E- FACIT Kolajenler (Tip XIII), F- Transmembran Kolajen (Tip XIII)

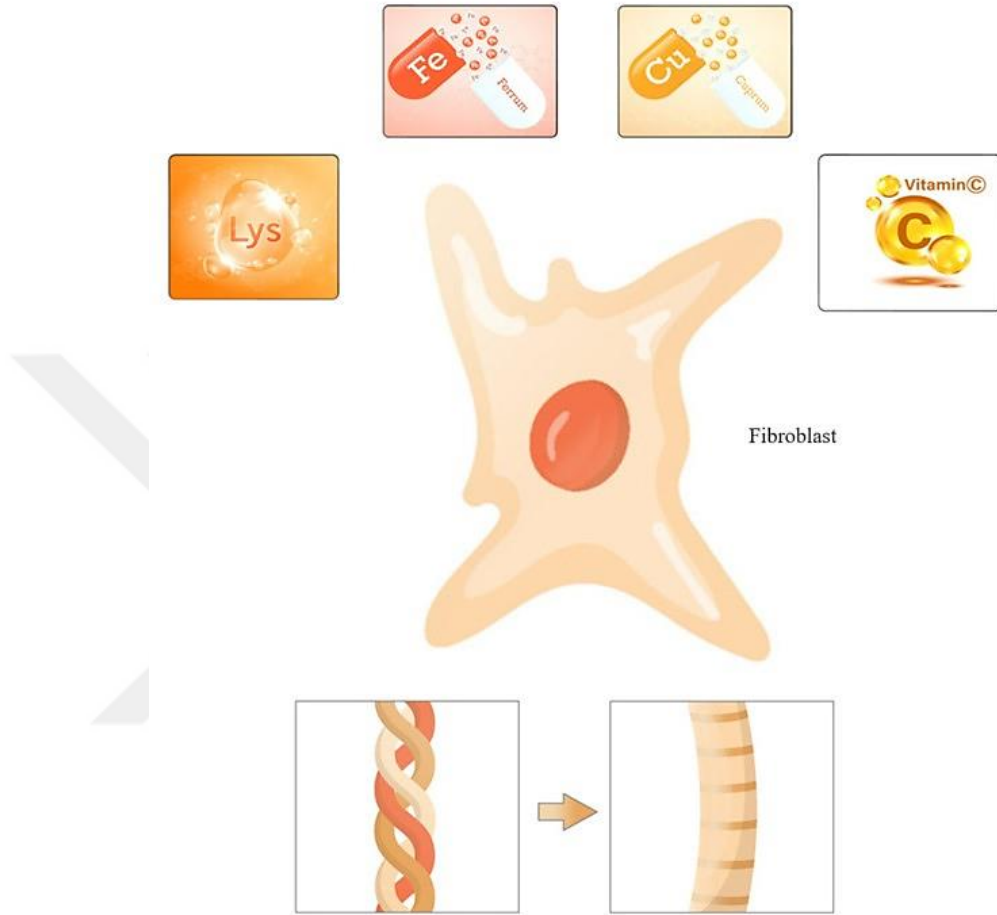
Kaynak: Musayeva vd., 2022

İnsan vücudu endojen olarak kolajen üretebilmektedir. Bazı AA'lar vücutta kolajen sentezini artırmaktadır. Bu AA'lar başlıca, glisin, prolin ve hidroksiprolin olarak sıralanmaktadır. Bu AA'lar vücut tarafından üretilmekte ve kolajen yapıdaki toplam AA içeriğinin ortalama %57'sini oluşturmaktadır (Cao vd., 2020).

Vitaminler, mineraller ve diğer mikro besinler vücutta birçok biyolojik olayın düzenlenmesine destek olur ve insan vücudunda endojen olarak kolajen üretimi için önemli olan faktörler olarak kabul edilmektedir. Vücutta kolajen yapımı için gerekli olan tüm aminoasit yapı taşları glisin, lizin, prolin vd. bulunmakta, ancak kofaktör açısından miktarca düşükse (C vitamini, demir ve bakır), vücutta kolajen proteinini üreten enzimler işlevini doğru bir biçimde yerine getirememektedir (Añazco vd., 2023).

Vücutta kolajen sentezi için, mikro ve makro besinlerin var olması gerekmektedir. Esansiyel aminoasitlerden olan lizin ile C vitamini, sinerjistik etki yönünden, sağlıklı bir şekilde kolajen yapımını destekleyen temel mikro ve makro besinlerdir. Şekil 2.4' te gösterilen kolajen lifleri, fibroblastlardan yapılmaktadır. Makro besinlerden olan lizin, kolajen yapımı için mikro besinlerden C vitamini, bakır ve demir ile işlevi

desteklenmektedir. Bunun yanı sıra C vitamini prokolajen ve kolajen sentezini artırarak vücuttaki yarayı onarmak için de önemli bir göreve sahip olmaktadır (Bechara vd., 2022).



Şekil 2.4: Kolajenin Biyosentezinde Gerekli Olan Mikro ve Makro Besinler

Kaynak: Añazco vd., 2023

2.2 Kolajen Tipleri

Çeşitli kolajen tipleri keşfedilme tarihlerine bakılarak adlandırılmaktadır. Günümüzde tanımlanmış 28 farklı kolajen bulunmaktadır. Bu kolajen tipleri Tablo 2.1’de verildiği gibi yapı ve işlevlerine göre çeşitli alt sınıflarına ayrılmaktadır. Bu sınıflandırmada fibriller kolajenler, boncuklu filaman kolajenler, kesintili üçlü sarmallara sahip olan

kolajenler, bazal membran kolajenleri, transmembran kolajenler ve benzersiz işlevlere sahip olan diğer kolajen çeşitleri yer almaktadır (Xu vd., 2021).

Tablo 2.1: Kolajenlerin Yapı ve İşlevlerine Göre Sınıflandırılması

Yapı	Kolajen Tipi
Fibril	I,II,III,V,XI,XXIV,XXVII
Birleşmiş Fibril	IX,XII,XIV,XVI,XIX,XX,XXI,XXII
Ağ	IV,VI,VIII,X
Sabitleme Fibril	VII
Transmembran Kolajen	XII,XVII,XXIII,XXV
Multipleksin	XV,XVIII

Kaynak: Zhu vd., 2022

Toplam kolajen yapının %90'ı fibriller kolajenden meydana gelmektedir. Fibriller kolajen Tip 1, Tip 2, Tip 3, Tip 5 ve Tip 11 kolajeni en çok içeren ve en yaygın bulunan kolajen ailesi olarak bildirilmektedir. Tip 1 ve tip 5 kolajen yapıları, kemiğin yapısına fayda sağlarken, Tip 2 ve Tip 11 kolajen yapıları eklem kıkırdağının fibröz matrisine eklenmektedir. Tip 3 kolajen ise, kemik dışındaki Tip 1 kolajen bulunan dokularda dağınık halde yer almaktadır. Bunların yanı sıra kornea doku mühendisliğinde, rekombinant insan kolajeni Tip 3, EDC: NHS çapraz bağlanması sonucu olarak çapraz bağlanan ince katmanlar elde etmek adına üç boyutlu (3D) baskı mürekkebi şeklinde de kullanılmaktadır (Gibney vd., 2021).

Tip 5 kolajen yapı, Tip 1 ve Tip 3 kolajenlerle birlikte heterofibriller meydana getirmektedir. Bunun sonucunda ise organik kemik matrisine, kornea stromasına, insan kas hücrelerine, çeşitli organlarına (karaciğer, akciğer) ve plasentanın interstisyel matrisine yarar sağladığı bildirilmektedir. Diğer taraftan eklem kıkırdağında bulunan Tip 11 kolajen ise, Tip 2 kolajenle beraber dağınık halde bulunmaktadır (Zhu vd., 2022).

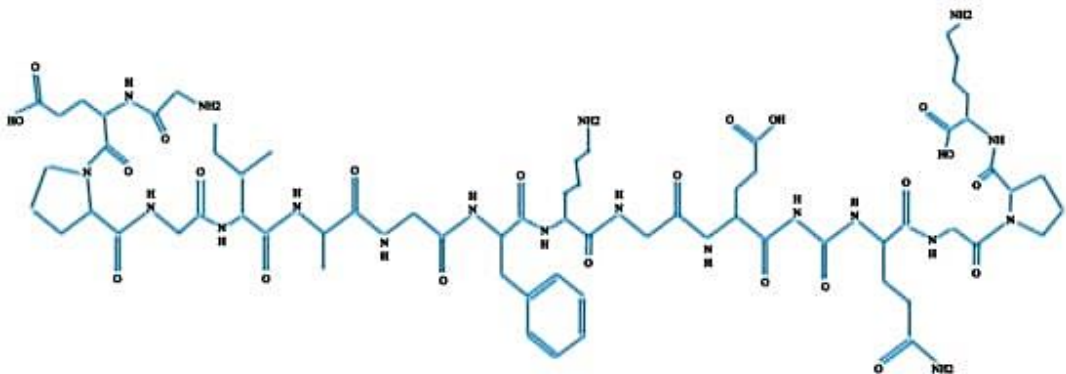
Kolajen Tip 1, Tip 3 ve Tip 5 ise deride en fazla miktarda bulunan kolajenlerdir. Bunlarla beraber fibrille ilişkili olan Tip 6, Tip 12, Tip 14 ve Tip 16 deride en

yaygın bulunan diğerkolajen tipleri olmaktadır. Tip 4 ve Tip 18 kolajenler ise fibril olmayan kolajenler sınıfında bulunmakta olup, derinin bazal membranında yer almaktadırlar (Reilly ve Lozano, 2021).

2.2.1 Tip 1 Kolajen

En yaygın protein çeşidi olan Tip 1 kolajen, insan vücut dokularının %90'ında bulunmaktadır. Kıkırdak doku hariç, vücutta birçok yerde bulunmaktadır. Başlıca deri, kemik, organ kapsülleri, tendonlar, kornea ve bağ doku olan fasyada yüksek düzeylerde yer almaktadır. Tip 1 kolajen bununla birlikte fibril yapan Tip 5 kolajen şeklinde de bildirilmektedir. Yüksek miktarlarda bulunması sebebiyle, biyomateryal olarak doku mühendisliğinde tercih edilmektedir (Naomi vd.,2021).

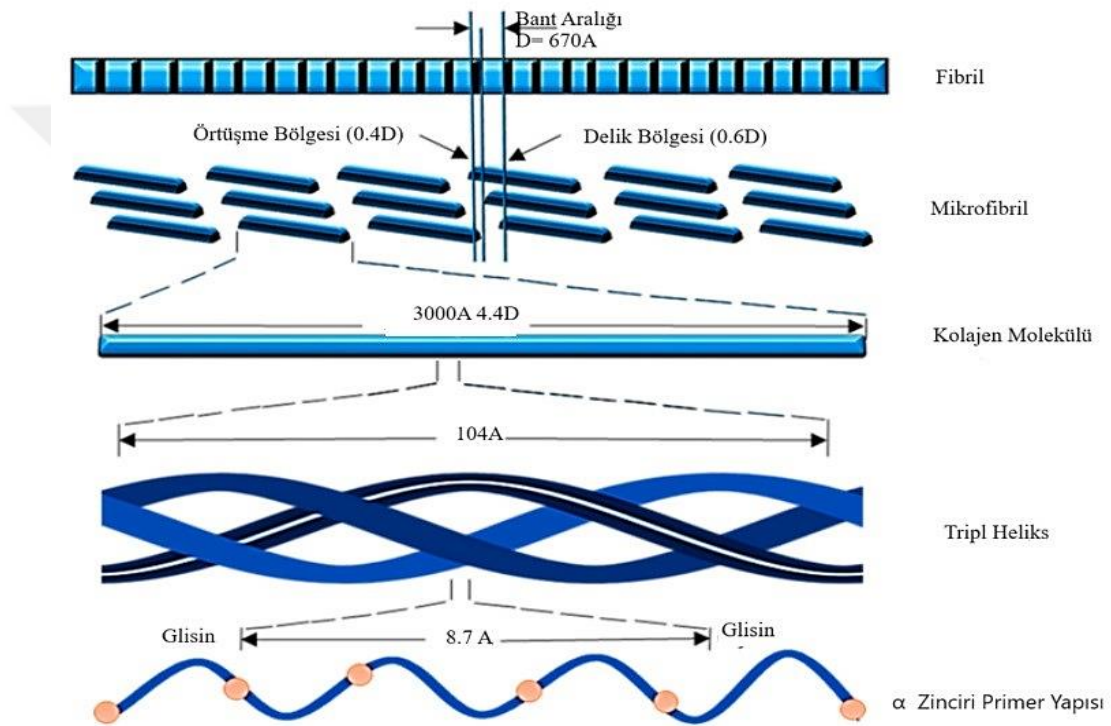
Tip 1 kolajen GXY formunda bulunmaktadır bu nedenle, üçlü sarmal yapı olarak bilinmektedir. Glisin (Gly) sabit bir şekilde yer alan AA'dır. X ve Y ise değişiklik gösteren farklı AA olarak bulunmaktadır. Çoğu zaman X ve Y, PRO ve HYP olarak dizilmektedir. Bu 3 AA devamlı olarak tekrar eder ve üçüncü pozisyonda bulunan Gly sarmal yapının meydana gelmesinde görev almaktadır. Ardından bir sonraki basamakta bu fibril yapılar kolajeni meydana getirmek adına altıgen ve yarı altıgen biçimlerden oluşan değişik boyuta paketlenmektedir. Bundan dolayı kolajen çoğu zaman uzun fibril yapı halinde görülmektedir. Şekil 2.5' de Tip 1 kolajenin yapısı verilmektedir (Bou-Gharios vd., 2020).



Şekil 2.5: Tip 1 Kolajenin Yapısı

Kaynak: Naomi vd.,2021

Tip 1 kolajenin yapım aşaması oldukça karmaşık bir süreçtir. Bu aşamalar hücrenin çekirdeğinin sahip olduğu genlerin, heterotrimer yapıları ve fibrillerin yapımına kadar olan tüm transkripsiyonları kapsamaktadır. Tip 1 kolajen sentez aşamaları, transkripsiyon, translasyon, translasyon sonrası ve üçlü sarmal yapıların oluşması ve Tip 1 kolajenin salgılanma basamaklarından meydana gelmektedir (Şekil 2.6). Bu çoğu zaman, lizin çapraz bağın ortaya çıkmasından sonra propeptidin uzaklaştırılmasıyla başlayan süreçte oluşmaktadır (Naomi ve Fauzi, 2020; Kubyskhin, 2019).



Şekil 2.6: Tip 1 Kolajenin Sentezi

Kaynak: Naomi ve Fauzi, 2020

Tip 1 kolajenin sentez aşamasında, transkripsiyonunun düzenlenmesini çeşitli faktörler etkilemektedir. Bunlar hücrenin tipi, büyüme faktörü ve sitokinler olarak sıralanmaktadır. Birçok kolajen genellikle ekzon ve intronlardan oluşan karmaşık desen şekillerinden meydana gelmektedir. Kolajen fibril yapıların mRNA'ları 50'den çok ekzon ile kodlanmaktadır. Birden fazla durumda çeşitli mRNA tiplerinin saptanmasının temel sebebi bundan dolayı olmaktadır. Bununla beraber farklı

başlatma bölgelerinden veya ekzonların farklı birleşme seçeneklerine bağlı olarak çeşitli mRNA tipleri görülebilmektedir (Bou-Gharios vd., 2020).

Olgunlaşmış halde bulunan mRNA, endoplazmik retikulumda dönüştürülmeden önce sitoplazmaya transfer edilmektedir. Bu basamakta mRNA ribozama bağlanarak, prekolajen ve prokolajene dönüştürülmektedir. Dönüşüm sonrası prepolipeptit ve propolipeptit zinciri şeklinde olmaktadır. Ardından endoplazmik lümene doğru bir çıkıntı oluşmaktadır. İlgili reseptörler tarafından tanınmaktadır (Naomi vd.,2021).

Translasyonun ardından modifikasyon süreci, sinyal peptidinin oluşması ile başlamaktadır. Oluşan bu sinyal peptidaz ile uzaklaştırılmaktadır. Prolil 3,4, lisil hidroksilaz, prolin ve lizin hidrolizasyon kalıntılarını kataliz etmektedir. Bu 3 enzim çeşitli kofaktörlerin (oksoglutarat, askorbat, moleküler oksijen ve demir iyonları) desteği ile katalizlenmektedir. Prolin kalıntıları %50 oranında hidroksil grubundan meydana gelmektedir. 4-hidroksiprolin, kolajen molekülleri arasında bulunan bağın oluşması adına oldukça önemli bir göreve sahiptir (Bou-Gharios vd., 2020).

Üç adet AA zincirinin kolajen trimerik monomerler şeklinde bir araya gelmesi, C-propeptitlerden önemli düzeyde etkilenmektedir. Üç AA zincirlerinin C terminal alanlarının sıralanması, üçlü sarmal oluşumun yapılmasını belirlemektedir. Ardından üçlü sarmalın oluşum süreci başlamaktadır (Shi vd.,2019).

C-propeptidin bir parçası olan sistein, disülfür bağına meydana getirmektedir. Kolajenin salgılanması esnasında propeptitlerin uzaklaştırılmasının ardından oluşan disülfür bağı da parçalanmaktadır. Oluşan üçlü sarmal yapı sonrasında fermuar benzeri şekilde bir uçtan diğer uca olacak şekilde açılım göstermektedir. Tip 1 prokolajenin üçlü sarmal yapısının meydana gelmesi için katlanma süreci yaklaşık olarak 15 dakikadır. Katlanmanın ardından kolajene özgü bir molekül olan endoplazmik retikulumda lokalize olan 47 kDa'lık kolajen bağlayıcı glikoprotein olan ısı şoku proteini 47 (HSP47), prokolajene bağlanmaktadır. HSP47, prokolajenin golgi aygıtı modifikasyonuna geçişinin ardından endoplazmik retikulumu ayırmaktadır (Khan vd.,2023).

Oluşan helisel yapı sonrasında golgi aygıtında bulunan salgı keseciğinin içerisinde paketlenmesi yapılacaktır. Bu paketlenme işlemi, prokolajenin birleşmesinin tamamlanmasının ardından yapılmaktadır. Paketleme işleminden sonra hücre boşluğuna salınma olacaktır. Kolajenin türüne göre, prokolajenin trimerleri salgı

işleminin ardından işlenecektir. C-propeptitler ve N-propeptitler iki tür proteaza bölünmektedir. Bunun sonucunda, N-proteinaz ve prokolajen C- proteinaz şeklinde bilinmektedir (Naomi vd.,2021).

Tip 1 kolajen, endomisyum, perimisyum ve epimisyum katmanlarının önemli bir bileşeni olmaktadır. Yaşlanma süreciyle beraber hem yavaş hem de hızlı kasılan kaslarda Tip 1 kolajen yoğunluğunun arttığı bildirilmektedir (Kanazawa vd., 2023).

Tip 1 kolajen kaynak bakımından zengin olup, yüksek düzeyde biyoyumluluğu vardır ve yapısının insanlara yakın benzerlikte olması sebebiyle düşük immünojenite göstermektedir. Bunun yanı sıra Tip 1 kolajen ticari olarak, hayvanlar, insanlar, böcekler, bakteriler ve bitkiler olmak üzere farklı tür kaynaklardan ekstrakte edilmesi sonucu yaygın kullanımı bulunmaktadır. Bu sebeple tıbbi cihazlar, ilaç sanayi, gıda endüstrisi, kozmetik ve birçok alanda kullanımı yaygındır (Csapo vd., 2020).

2.2.2 Tip 2 Kolajen

Tip 2 kolajen çoğu zaman kolajen liflerinin birtakım proteoglikanlarla bir araya gelmesiyle meydana gelen kıkırdakta yer almaktadır. Çin'de popüler olarak bulunan balık cinsi Nil tilapia'sında (*Oreochromis niloticus*), deriden kolajen yararlanımının kuru ağırlığının %40'ının üstünde olduğu bildirilmektedir (Ge vd., 2020).

İyi derecede biyoyumluluğu ve oral toleransı sebebiyle, Tip 2 otoimmün hastalıklarda tedavi amacıyla tercih edilmektedir. Tip 2 kolajen, kıkırdak hücrelerinin farklılaşmasına destek olabilir ve kemik sağlığı için olumlu etki göstermektedir. Romatoid artrit hastalığının iyileşme süreci için oldukça önemli bir yere sahiptir. Sığır, tavuk ve koyundan elde edilmiş olan oral kolajenin romatoid artrit (RA) hastalığı için iyileştirici etkide olduğu bildirilmiştir (Zhang vd., 2023).

Tip 2 kolajen, kıkırdak yapıda retiküler bir lif yapısı meydana getirmektedir. Bu lif yapısı, kıkırdağın iyi derecede elastikiyet kazanmasını, gerilme mukavemetini ve şok absorbe etme özelliğine sahip olması adına matris bileşenlerinin dengesini sağlamak adına proteoglikanın diğer bileşenlerle birleştirilmesini kolaylaştırmaktadır. Tip 2 kolajen, retiküler yapının bütünlüğünü ve kıkırdak oluşumunun birden fazla fizyolojik fonksiyonunu sağlamaktadır. Günümüzde glikoprotein temelli immün toleransın mekanizmasının hala araştırmaları devam etmektedir (Hou vd.,2022).

2.2.3 Tip 3 Kolajen

Tip 3 kolajen, Tip 1 kolajenden sonra vücutta en bol bulunan ikinci kolajen olmaktadır. Fetal gelişim ile doku onarımı ve bakımında önemli rolü bulunmaktadır. Tip 3 kolajen, ECM' ye salgılanmadan evvel hücre içinde üretilen ve trimerize edilen bir homotrimerik proteindir. C terminalinin bölünmesiyle işlenir ve çözünmeyen Tip 3 kolajen fibrilleri meydana getirmek üzere, ek Tip 3 kolajen monomerlerine bağlanmaktadır (Zhu vd.,2022).

Tip 3 kolajenin, üçlü sarmal alanı, diğer kolajen tiplerine çapraz bağlanmanın yanında farklı ek ECM proteinleri, büyüme faktörleri ve integrinler gibi hücre yüzeyi reseptörleri ile etkileşime girme kapasitesine sahip olmaktadır. Tip 3 kolajen, kemik yapı dışında kolajen Tip 1 içeren diğer yapılarda yaygın olarak bulunmaktadır (Brisson vd., 2022).

2.2.4 Tip 4 Kolajen

Tip 4 kolajen, arterler başta olmak üzere farklı dokularda hemen hemen sadece bazal membranda olduğundan benzersiz kolajen tipidir. Tip 4 kolajen, trimerik α -zincir birliklerinin değişik kombinasyonlarından meydana gelen üç farklı heterodimer oluşturmak için bir araya gelen 6 tür α zincirinden meydana gelmektedir (Kisling vd., 2019).

Tip 4 kolajen, sadece birleşme ve mekanik dayanıklılık için değil bununla beraber hücre yapışması, hücre transferi, hücrenin üremesi, hücrenin canlılığı ve hücrenin farklılaşmasını içeren hücre-hücre ilişkisinde de fonksiyonu bulunmaktadır. Tip 4 kolajen, trombositler, integrin ve integrin olmayan reseptörler dahil olmak üzere bazı hücre türleri için bağlanma substratı görevi görmektedir (Rabkin,2023).

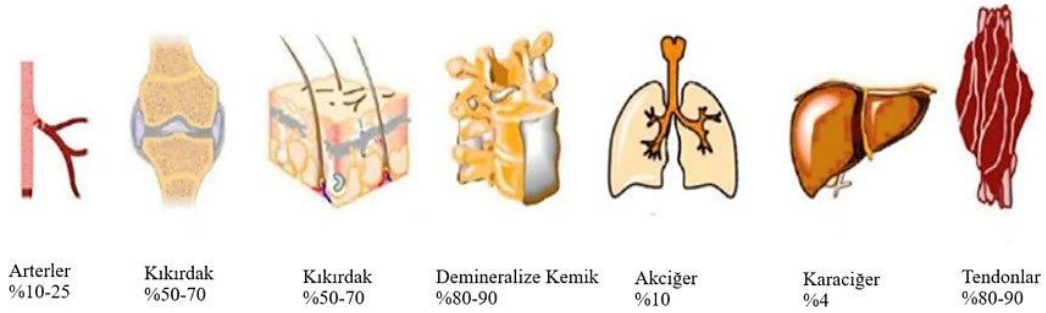
2.2.5 Diğer Kolajen Tipleri

Kolajenin diğer tipleri ise çok yaygın olarak bulunmamaktadır. Bunlar, kesintili üçlü sarmallara sahip fibriller ilişkili kolajenler (FACIT; Tip 9,12,14,16,19,20,22), ağ oluşturan kolajenler (Tip 6, 7, 8 ve 10), transmembran kolajenler ya da aynı anda kesintili üçlü sarmallara sahip membranla ilişkili olanlar (MACIT; Tip 13,17,23, 25),

multipleksinler (Tip 15 ve 18) ve henüz sınıflandırılmamış olan 2 tip kolajen (Tip 26 ve 28) (Andriotis vd., 2023).

2.3 Kolajen Kaynakları

Kolajen, memeli dokularında yaygın olarak bulunmaktadır. Bundan dolayı, deri yapısı dahil olmak üzere birçok mezbaha yan ürünlerinden üretilebilmektedir. Kolajen tipi, elde edilen dokunun tipine bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Çeşitli doku tipleriyle ilişkili olarak bulunan fibriler kolajenler Şekil 2.7’de verilmektedir. Kolajen yapının, biyoyoumluluğu, biyobozunurluğu ve düşük antijeniteye sahip olması nedeniyle kolajenin farklı uygulamalar ve alanlarda kullanmak adına önemli bir madde haline getirmektedir (Jafari vd.,2020).



Şekil 2.7: Memeli Hayvanların Farklı Vücut Kısımlarının Kolajen İçeriği

Kaynak: Jafari vd., 2020

2.3.1 Hayvansal Kaynakları

Kolajen, biyoyoumluluğu yüksek ve biyolojik dağılıma özelliklerine sahip olan hayvan derisi, sıçan kuyruğu tendonu, aşıl tendonu, balık derisi, rekombinant protein sentez sistemi, sentetik kolajen benzeri peptitler vb. dokulardan sentezlenebilmektedir. Domuz, sığır, koyun ve diğer hayvanların deri ve tendonlarından üretilen kolajen yapı, düşük maliyet ve yüksek verim eldesi etmek sebebiyle çeşitli araştırmalarda sıklıkla tercih edilmektedir (Subhan vd., 2020; Salvatore vd., 2020).

Hayvansal dokudan sentezlenen kolajen, sınırlı çözünürlüğe sahip olan, partiden partide farklılık gösteren, immünojeniteye ve patojen bulaşma riskine sahip, çapraz

bağı olan biyomateryaldır. Bundan dolayı deniz ürünlerinden elde edilen kolajen ve insan rekombinant kolajenlerinin araştırılması ön plana çıkmaktadır (Yoon vd., 2022). Balık derisi üretim maliyeti düşük ve bununla beraber oldukça yüksek düzeyde kolajen miktarına sahiptir. Bu sebeple, deniz ürünlerinden sentezlenen kolajen, bilim dünyasında ve endüstriyel olarak dikkat çekmektedir. Fakat doku mühendisliği alanında çalışmaları sınırlı kalmaktadır (Selvakumar vd.,2021; Sionkowska, 2021).

Tablo 2.2: Kolajenin Farklı Kaynakları ve Özellikleri

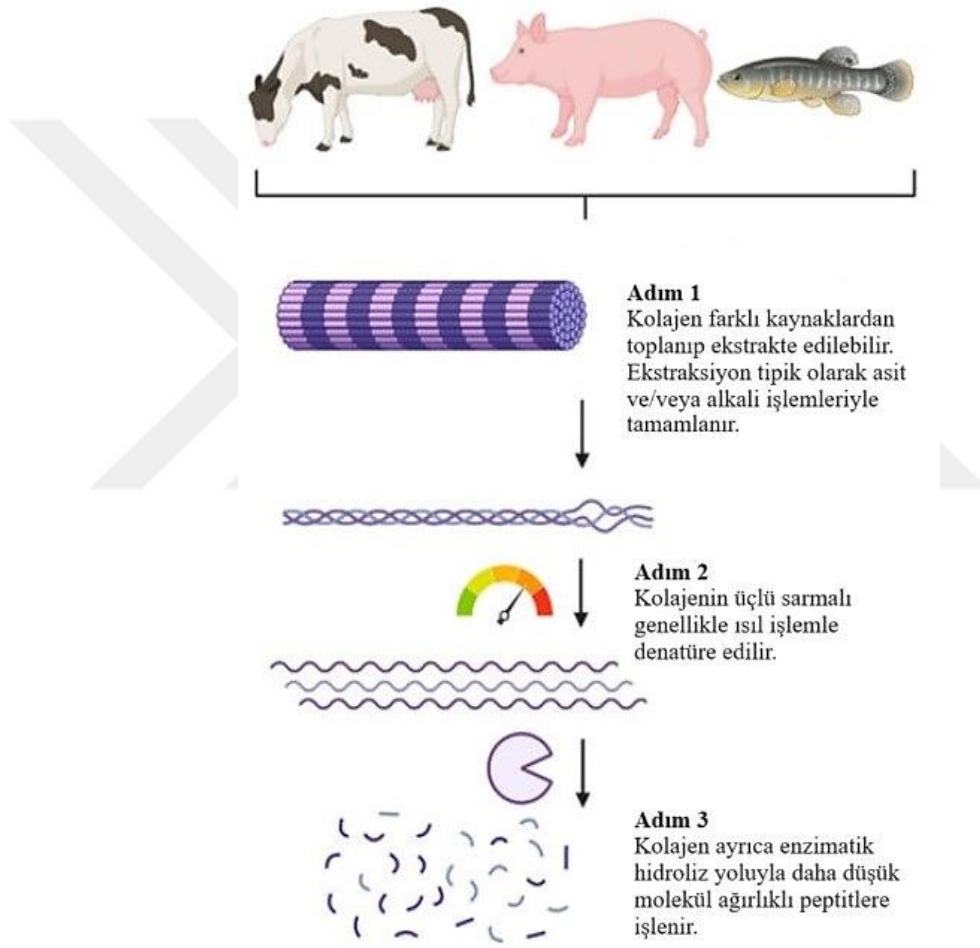
Kolajen Türü	Kaynak	Özellikleri	Dezavantajları
Cilt Kolajeni	Hayvan Derisi (İnek,Koyun vb.) Atık Deri Malzemeleri	Düşük Maliyetli Yüksek Verim	Toplu Değişkenlik Potansiyel İmmünojenitesi Patojen Bulaşma Riski Düşük Çözünürlük
Aşıl Tendonu Kolajeni	Hayvan Aşıl Tendonu	Düşük Maliyetli Yüksek Verim	Toplu Değişkenlik Potansiyel İmmünojenitesi Patojen Bulaşma Riski Düşük Çözünürlük
Sıçan Kuyruğu Kolajeni	Fare Kuyruğu Tendonu	Düşük Maliyetli Yüksek Verim	Toplu Değişkenlik Potansiyel İmmünojenitesi Patojen Bulaşma Riski Düşük Çözünürlük
Balık Derisi Kolajeni	Deniz Balığı	Okyanuslarda Bol Miktarda (Sürdürülebilir) Düşük Maliyetli	Sınırlı Çalışmalar
Rekombinant Protein	Rekombinant Protein Üretim Sistemi	Özel Tıp Kolajen Üretimi Düşük Bağışıklık Tepkisi	Yüksek Fiyat Düşük Verim Proteolitik Duyarlılık
Sentetik Kolajen	Sentetik Kolajen Benzeri Peptidler	Düşük Bağışıklık Tepkisi	Yüksek Fiyat Düşük Verim Montaj Sorunu Yetersiz Biyolojik Fonksiyon

Kaynak: Zhu vd., 2022

Rekombinant kolajen, farklı tıbbi uygulamalar adına bir seçenektir. Kolajenle benzer özellikler gösteren sentetik kolajen benzeri peptitler, hayvanın çeşitli dokularından

türetilmiş olan kolajen, potansiyel immünojenite ve virüslerin tedavisi için kullanılabilir (Chen vd., 2020; Yang vd., 2021).

Rekombinant insan proteini, hayvansal proteine oranla yüksek maliyete sahip olduğu, düşük verim ve enzimatik olarak bozunma için hassasiyet gösterdiği göz önüne alınca, laboratuvar çalışmalarından kliniğe kullanıma geçmek için hala günümüzde büyük çaba gerekmektedir. Türetilmiş kolajen ve farklı kolajen kaynakları ve bunların çeşitli özellikleri tablo 2.1’ de detaylı olarak verilmektedir (Liu vd., 2022; Sun vd., 2022; Wang vd.,2022).



Şekil 2.8: Doğal Kolajenin Küçük, Düşük Molekül Ağırlıklı Peptitlere İşlenmesi

Kaynak: Larder vd.,2023

Sığır, domuz ve balık başta olmak üzere çeşitli kaynaklardan kolajen izole edilebilmektedir. Kolajenin çoğu zaman ana kaynağı sığır olmaktadır. Kolajen kemik, tendon, bağ dokuları gibi farklı dokulardan üretilebilmektedir. Deniz kolajen

kaynakları, balık vb, dışında cilt ve pullarda da yüksek düzeyde bulunmaktadır. Hidrolize kolajen (HK), çoğunlukla 3-6 kDa arasında düşük molekül ağırlıklı (MW) peptitleri bulunan ürünlerdir. HK'ler endüstrileşmiş işlenmiş halde bulunan kolajen olmaktadır (Şekil 2.10). Kozmetik, ilaç ve gıda sanayisinde HK'ler piyasaya sunulmaktadır (Larder vd.,2023).

2.4 Kolajenin Uygulama Alanları

Kolajen, çeşitli alanlarda kullanılmaktadır. Başlıca olarak, kemik onarımında kullanımı yaygındır. Kemik yapının organik matrisinin ana yapısı kolajen fibrillerden, özellikle de en çok Tip 1 kolajenden meydana gelmektedir. Bundan dolayı, Tip 1 kolajen, hidrojel ve iskele formunda doğal bir şekilde ortaya çıkan matris şeklinde kemik onarımında sıkça başvurulmaktadır. Kemik benzeri matriks olan diş, kolajen yapıdan meydana gelen rijit bir doku olmaktadır. Bu sebeple kolajen temelli materyaller diş hekimliğinde de fazlaca tercih edilmektedir (Y. Zhang vd., 2021).

Absorbe edilebilir bariyer kolajen zarlar, biyouyumlulukları ve yara onarımını desteklemek ve ağız sağlığını ilerletmek için ağız cerrahisinde periodontal bozukluklarının yenilenmesinde kullanılabilir (Sbricoli vd., 2020).

Kolajen, eklem kıkırdak yapının temel bileşenidir. Yapısal ve fonksiyonel olarak destek sağlamakla beraber kıkırdak yapımının onarımında sıkça rastlanmaktadır. Kolajen temelli biyomateryaller çoğunlukla, kıkırdak doku yenilenmesi adına uygun mikro ortam meydana getirmek için tohum hücre yapıları ya da büyüme etkenleriyle destek olunan hidrojel veya dondurularak kurutulmuş yapı iskeleleri şeklinde başvurulmaktadır (Q. Wang vd., 2020).

Hiyalin kıkırdak yapının temel bileşeni olan Tip 2 kolajen, ekstrakt edilmiş formunda dokunun onarımı için ilave olarak tercih edilmektedir (Li vd., 2021).

Karmaşık halde bulunan kolajen demetleri insan cildinde 3 boyutlu lif ağı meydana getirmektedir. Ciltte matriks oluşumu ve fibroblast hareketlerinin düzenlenmesinde kolajen rol almaktadır. Bununla beraber fibroblast ve türetilmiş matriks metalloproteinaz (MMP)-14, deride bulunan kolajen yapının homeostazisini düzenlemektedir. Prokolajen Tip 1, Tip 3 ve Tip 6 kültürlenmiş insan cilt fibroblast hücrelerinin başlıca yer alan kolajenleridir. Tip 12 kolajen, Tip 1 bulunduran fibril yapıların yüzey alanına ve kısa kolajene sahip alanları olan homotrimer yapısıdır.

Bundan dolayı, kolajen üst yapının korunmasına ve stresin absorbe edilmesine destek olmaktadır (Schönborn vd., 2020).

Cilt yaralarının doğal bir şekilde iyileşmesi, onarımı oldukça zor ve bakteriyel enfeksiyon oluşumuna karşı fazlaca hassas olmaktadır. Meydana gelen bu cilt yaralarını iyileştirmek, kanamayı durdurmak ve dış çevreye karşı bariyer oluşturmak için genel olarak hemostatik süngerler ve yara örtülerine başvurulmaktadır. Günümüzde geliştirilmiş halde bulunan kolajen yara pansumanları tercih edilmektedir. Kolajen pansumanları, antienflamatuvar, analjezik ve hemostatik olumlu yaklaşımları ve bunların yanı sıra biyolojik olarak parçalanabilirliği, absorbe etme özelliği, kuvvetli su çekme potansiyeli gibi çeşitli sebeplerle, kronik travmalar, yanıklar, cerrahi cilt yaralanmaları, travmalar vb. gibi birçok cilt onarımı için kullanılmaktadır (Wei vd., 2022).

Kolajenin, hipoalerjenik yapısından dolayı, vasküler implant ya da stent, yapay kalp kapakçığının bir bileşeni ve kardiyovasküler stentler adına bir kaplama görevi görmektedir. Kolajen temelli stent yapılar çoğunlukla dinamik halde olan kardiyovasküler ortamın mekanik ihtiyaçlarını karşılayamamaktadır. Kolajen vb. olan doğal polimer yapıların bir takım mekanik engellerini incelemek adına, biyolojik aktifliği kaybetmeden dayanıklılığını arttıran kompozitler geliştirilmektedir (L. Yang vd., 2021).

Kolajen bazlı biyoaktif malzemeler aynı zamanda, jinekoloji, üreme alanı, plastik onarımı ve kornea yenilenmesinde de kullanılabilir. Kolajen, ECM' nin biyolojik işlevselliği ve stabilitesinde de etkili olmaktadır. Bunun sonucunda menstrual döngü ve gebelikte dinamik bir rol üstlenmektedir. Bundan dolayı kolajene jinekolojik ve genitouriner alanlarında da avantajlı olarak başvurulmaktadır. Bunların yanı sıra, ciltte doğal bir bileşen olarak bulunan kolajen, deri bileşiminde oldukça önemli yere sahiptir. Plastik cerrahi ve kozmetik cerrahi alanında uzun yıllardan günümüze kadar aktif olarak kullanılmaktadır ve geliştirilmektedir (Schwab vd., 2020).

2.5 Cilt Sağlığını Etkileyen Faktörler

Dış ortama en fazla maruz kalan organ cilttir. Bundan dolayı vücut ısı dengesinin regülasyonu, enfeksiyonlara karşı koruma ve koruyucu bir bariyer rolünde yer

alırken, iç organların korunması gibi birçok fonksiyonu da bulunmaktadır. Cilt sağlığını etkileyen içsel ve dışsal olmak üzere 2 faktör bulunmaktadır. İçsel faktörler, genetik faktörler olarak da bilinmektedir. Fizyolojik cilt yaşlanması, oluşan kırışıklıklar, kuru cilt, anjiyogenez, dermal atrofi ve cildin geçirgenlik seviyesinin yükselmesine sebep olmaktadır. Bağışıklık sistemini ve ter üretim mekanizmasını olumsuz şekilde etkilemektedir (Chambers ve Vukmanovic-Stejic, 2019).

Diğer taraftan, dışsal faktörler arasında UV radyasyon, kirlilik, nem, sigara tüketimi ve kötü beslenme alışkanlıkları bulunmaktadır. Bununla beraber cilt sağlığını etkileyen birçok kronik olaylar bulunmaktadır ve en sık karşılaşılan inflamatuvar cilt hastalıkları olmaktadır (Flores-Balderas et al., 2023).

2.5.1 Cilt Sağlığında Kolajenin Rolü

İnsan derisinde bulunan kolajen, hiyalüronik asit, retikülin, elastin vb. bileşenler ile uyumlu olarak çeşitli cilt hücreleri için oldukça önemli bir yere sahip olmaktadır. Bu hücreler fibroblastlar, keratinositler, melanositler ve spesifik bağışıklık hücreleri başlıca olmak üzere birçok hücre çeşitleri olarak sıralanmaktadır. Bu karmaşık ağ yapısı, mekanik destek vermek ve derinin genel olarak yapısal bütünlükte kalmasının korunmasında büyük bir göreve sahip olmaktadır (Dewi vd., 2023).

İnsan vücudunda bulunan diğer organlara kıyasla en büyük yere sahip olan cilt doğrudan dış çevreye maruz kalmakta ve fiziksel görünümü genel olarak yaşlanma sürecinin direkt olarak somut örneği olarak bilinmektedir. Yaşlanma, cildin elastik dokusunu kaybetmesi, kırışıklıkların ortaya çıkması, su kaybı, lekeler ve kalınlaşma olarak kendinin göstermektedir. Bununla beraber ciltte ECM proteinleri bozulmaya uğrar ve ileri glikasyon son ürünleri (AGE) birikmektedir. Öncelikli olarak dışarıdan alınan ek kolajen, cilt bütünlüğünün sağlanmasına ve iyileşmesine destek olmaktadır. Tip 1 ve Tip 3 kolajen cildin ortalama %95'ine katılmaktadır (Lin vd., 2020).

Yaşlanma süreciyle beraber kolajenin translasyon sonrası işlenmesinde bulunan enzimlerin sayısında azalma görülmekte ve kolajen yapımında rol alan fibroblastların ve cildin beslemekle görevli olan damarların miktarında azalma

olmaktadır. Yaşın artması ile cildin sağlık kalitesi düşmekte ve kolajen üretim seviyesi azalmaktadır (Pu vd., 2023).

Yaşlanmayla beraber zaman içinde cilt kolajen seviyesi yıllık olarak %1 oranında düşüş göstermektedir. Kronolojik olarak yaşlanmanın ana sebebi kolajen ve elastin yapımının azalması olarak bildirilmektedir. Dışsal yaşlanma ise, düzensiz kolajen lif yapıları ve orantısız elastin parçalanmanın birikimi ile olmaktadır. Birçok yapılan araştırmalar, yaşlı cilt ve genç cildin kıyaslanması sonucunda yaşlı cildin düşük seviyede Tip 1 prokolajen ekspresyon düzeyleri ve kolajenaz matriks metalloproteinazlarının (MMP) yukarı yönde düzenlendiği vurgulamaktadır (Lin vd., 2020).

Doğal kolajenin parçalanması ile elde edilen HC, en yaygın ve geleceğe umut olan cilt gençleştirmede tercih edilen nutrasötik olmaktadır (De Miranda vd., 2021).

HC, dipeptit olarak emilen ve cilde taşınan hidrokisprolin, prolin ve glisin gibi AA'lar yönünden oldukça zengin olarak bulunmaktadır. Bu dipeptit yapılar, kolajen yapımını yükselterek deri fibroblast biyoaktivitesini artışa sebep olur, böylelikle ciltte nem düzeyini ve elastik yapısını desteklemektedir (Dewi vd., 2023).

2.5.2 Cilt Sağlığında Yeşil Çayın Rolü

Yüzyıllardır cilt sağlığını korumak ve tedavi etmek için doğal kaynaklı ürünlerden faydalanılmaktadır. Birçok ülkede bitki özleri doğal tedavi edici ilaçlar olarak tercih edilmektedir. Bu bitkisel kaynaklar arasında yeşil çay da ilgi görmektedir (Pérez-Burillo vd., 2018). Yeşil çay (*Camellia sinensis*), antioksidan ve antienflamatuvar aktiviteye sahip kateşin içermektedir. Epikateşin (EC), epikateşin gallat (ECG), epigallokateşin (EGC) ve epigallokateşin gallat (EGCG) kateşin alt türleridir. Bu kateşin türevleri, cilt hücrelerinin yenilenmesini sağlamakla beraber, fibroblast proliferasyonunu, epitelizasyonu ve kolajenin yapımını da indükleyebilmektedir. Ayrıca, yeşil çay özütünün cilt hücre çoğalmasına destek olacağı ve kolajen sentezini arttıracığı bildirilmektedir. Flavonoidlerce ve fenolik bileşiklerce zengin yeşil çay aynı zamanda deri yaralarının onarımına destek olabilmektedir (Ayuningsih vd., 2024). Bir

araştırma, %2, %5 ve %7 derişimlerdeki yeşil çay özütünün cilt sağığına olumlu etkileri olduğunu ortaya koymuştur (Meetham vd., 2018). Yeşil çay özütü, antienflamatuvar özelliğı sayesinde, vücut kilo değışimleri, hamilelik adrenokortikal çokluğu gibi durumlarda görülen Stria distensae (SD) ya da ciltte çatlak oluşumunu azaltmakta veya onarmaktadır (Maari ve Powell, 2019; El Nagdy vd., 2023). Örneğın, SD sorunu için yeşil çay özütü içeren kremler tedavi edici olarak önerilmektedir (Ayuningsih vd., 2024). Akneli bireyler üzerinde yeşil çay özütü kullanılan bir diğere çalışma ise, akne lezyonlarının azaldığını göstermiştir (Shields vd., 2023).

2.6 Nütrikozmetikler

2.6.1 Tanımı

Kozmetik sektöründe, cildi içsel ve dışsal olarak beslemek üzere oral yolla alınan gıda takviyeleri (nütrisötikler) ve topikal (kozmesötikler) ürünlerin beraber tüketilmesi popülarite kazanmaktadır. İlk defa De Felice, 1995 yılında “nutrasötikler” terimini kullanmış olup sağık ve tıbbi olumlu özellik sağlayabilecek gıda veya onun kısmi katkılarını tanımlamak için kullanmıştır (Cavallo vd., 2020; Dini, 2021).

“Kozmetik” ve “farmasötik” kelimelerinden meydana gelen kozmesötik terimi ilk kez Raymond Reed tarafından 1962 yılında kullanılmıştır. Cildin işleyişini ve görünüşüne sağıkla bir yapı kazandırmak adına topikal kozmetik formülasyonlarına başvurulmaktadır. Son dönemlerde kozmetik ve nütrisötik endüstrileri, bir araya gelerek gıda takviyeleriyle kozmetik krem vb. ürünlerinin bir arada kullanımını içeren bütünleşmiş bir yaklaşım ile güzellik sektörüne katkı bulunmak amacıyla “nütrikozmetik” terimini meydana getirmişlerdir (Laneri vd., 2020).

Nütrikozmetik terimi, cilt sağığını iyi yönde etkilemek adına gıda takviyeleri ve kozmetiklerin bir araya gelmesidir. Nütrikozmetik formülasyon ürünleri, boya, koruyucu, koku veya silikon içermemektedir. Organik ve doğal içeriğe sahip olup, temiz içerikli kozmetik ürünü beklentilerini karşılamaktadır (Di Lorenzo vd., 2022; Dini ve Laneri, 2021).

2.6.2 Çeşitleri

Organik ve doğal olarak elde edilen kozmetik ürünlerinde kullanılan botanik, deniz ürünleri ve mikrobiyal hammaddeleri yaşlanma karşıtı özellikleri sebebiyle tercih edilmektedir. Çoğunlukla deniz ürünleri hammaddelerinde, *Laminaria digitata*, *Kappaphycus alvarezii* ve *Chondrus crispus* vb. antioksidan özellik gösteren deniz alglerine başvurulmaktadır (Resende vd., 2021).

Deniz ürünleri kaynaklarından üretilen kolajen, *kitozan*, *Porphyra*, *Wakame*, *spirulina* ve *chlorella* gibi alglerden meydana gelen protein ve peptitler de doğal olarak oluşan kozmesötik hammaddeleri arasında sayılmaktadır. Bunlarla yanı sıra, doğal olarak elde edilen kozmesötik hammaddeler, *Pentaclethra maculoba* (Pracaxi) meyvesinden oluşan tohum yağı, argan, hindistan cevizi ve jojoba benzeri emoliyen bitkisel bazlı yağlar, cilt hücrelerinin korunmasını sağlayan ektoin gibi halofilik mikroorganizmalardan üretilen kozmesötik aktif maddeler, *Myrothamnus flabellifolia*'dan meydana gelen glikoin, yulaftan oluşturulan beta glukon şeklinde sayılabilmektedir (İnal, 2023). Kahve, çay, üzüm, limon, Hindistan cevizi gibi birden çok besin farklı farklı doğal aktifler içeren maddelerden olmaktadır. Genel olarak antioksidan etkiye sahip olan kozmesötik aktifler, nütrikozmetik hedefiyle de tercih edilmektedir. Sıkça denk gelinen nütrikozmetik bileşenler, içerisinde yer aldıkları besinler ve kullanım alanları olarak Tablo 2.3' de örnekleriyle gösterilmektedir (Dini ve Laneri, 2019; İnal, 2023).

Tablo 2.3: Kozmetik Ürünlerinde Sıklıkla Başvurulan Besin Hammadde Örnekleri

Besin	İçerik	Kozmetik Kullanımı
Yeşil Çay	Kateşin Türevleri; Epikateşin, Epigallokateşin	Serbest Radikal Tutucu

Kaynak: İnal, 2023

Tablo 2.3 (Devam): Kozmetik Ürünlerinde Sıklıkla Başvurulan Besin Hammadde Örnekleri

Besin	İçerik	Kozmetik Kullanımı
Arabica Kahve	Proantosiyandinler	Antioksidan,Cilt Beyazlatıcı,Kırışıklık Karşıtı
Üzüm (<i>Vitis Vinifera</i>)	Resveratrol,Prosiyanidin, proantosiyandin	Antioksidan (UV Kaynaklı Yaşlanma Karşıtı)
Soya Fasulyesi (<i>Glycine max</i>)	İzoflavonlar (Genistein)	Antioksidan,UV Kaynaklı oksidatif DNA Hasarı ve Fotohasarı Azaltır
Limon	Flavonlar	Antioksidan, Depigmentasyon Ajan
İncir (<i>Ficus Carica</i>)	Fenolik Bileşikler	Ekstreleri Epidermal Hasarı Onarır, Sebumu Dengeler, Kırışıklıkları Azaltır
Enginar (<i>Cynara Socolymus</i>)	Fenolik Bileşikler	Serbest Radikal Tutucu,Fotokoruyucu,Cilt Elastikiyetini Artırır
Kakao (<i>Theobroma Cacao</i>)	Polifenoller,Metilksantinler	Antioksidan, Antiinflamatuvar, Fotoprotektif, Kolajen ve Glukozaminoglikan Üretimini Düzenler
Badem (<i>Prunus Dulcis</i>)	Triterpenoidler, Kateşin, Fitosterol, Yağ Asitleri	Antioksidan

2.6.3 Pazarı

Toplumlar dışardan aldıkları besinler ve takviyeler hususunda bilinçlendikçe, vücut ve cilt sağlığını olumsuz etkilemeden sağlığa katkı verebilecek ve tedavi edebilecek doğal ürünleri kullanmaya başvurdukça, nütrikozmetik ürünler daha trend ve yaygın halde gelmektedir (Usman ve Bharadvaja, 2023).

2030 yılında %9 oranında büyüme ile dünya genelinde nütrikozmetik pazarının büyüme düzeyinin 16 milyon dolar seviyesine gelmesi düşünülmektedir. Bunun yanı sıra 2030 yılına gelindiğinde nütrikozmetik sektöründe Hindistan için

düşünülen Bileşik Büyüme Oranı %14 olup Güney Asya bölgesi nütrikozmetik piyasasında, lider pazar olarak görülmektedir (Dini,2022).

Nütrikozmetik piyasasında, pazar bölünmüş ve üst düzey rekabet içeren çok miktarda yerli ve uluslararası firmalar bulunmaktadır. Nütrikozmetik pazarı büyüdükçe, en üstte bulunan rakip firmalar, erişimi yükselten ve ürün deneyimleri sunan daha iyi tanımı artırarak pazara katkıda bulunmak adına birleşme göstererek, satın alımlar ve Ar-Ge stratejileri takip etmektedirler (Usman ve Bharadvaja, 2023).

2021 yılında nütrikozmetik pazarında cilt bakım bölümü daha fazla ilgi görürken, saç bakım pazarı ise ikinci sırada en hızlı gelişen pazar olmaktadır. Nütrikozmetik pazarında, cilt bakım kategorisi, projeksiyon dönemi için %8 oranında büyümeye sahip iken, 2020 yılında yaklaşık 4 milyon dolar değerine ulaştı. Bununla beraber, nütrikozmetik pazarının saç bakım kategorisinde ise durum projeksiyon dönemi için %8,06 seviyesinde büyüme mevcutken 2020 yılında 2,3 milyon dolar seviyesinde oldu. Son olarak nütrikozmetik tırnak bakım kategorisi incelendiğinde, tahmin dönemi sürecinde %8 oranında büyüme görülürken 704 milyon dolar seviyesindeydi (Dini,2022).

2.6.4 Gelecek Öngörülleri

Nütrikozmetik ürünlerine yönelik olan pazarlar günden güne gelişme göstermekte olup, firmalar tüketicinin ihtiyaçlarını karşılamak adına sıkı bir çalışma halindedir. Bitki bazlı ekstraktların nütrikozmetikte kullanılması bu pazarın büyümesi adına destekleyici olacak ve bununla beraber nütrikozmetik ürün elde etme aşamasında farklılık gösterebilecek tüketici yönelimlerine bağlı olarak ayarlanmasına fırsat verecektir. Olumsuz bir etki vermeden cilt sağlığına katkı sağlayacak biyoaktif maddelerin günlük olarak en az alınması gereken doz seviyelerine dönük araştırmaların gelecek dönemlerde hızlanarak artışı beklenmektedir (Usman ve Bharadvaja, 2023).

Nütrikozmetik bileşenlerin tüketimine yönelik araştırmalar günümüzde yürütülmekte olup, sonuçları cesaret verici olsa da incelenen maddelerin günlük diyetlerde de bulunması sebebiyle sonuçların güvenli olması adına çalışmaların sıklaştırılması ve artırılması gerekmektedir (Nisa vd., 2024).

2.7 Telomer ve Yaşlanma

Genomik stabilite ve bütünsel yapıyı koruyan telomerler, ökaryot kromozom yapılarının uç kısımlarında yer alan protein-DNA kompleksleridir. Telomer yapılar, birbirini tekrar eden “TTAGGG” dizisinden meydana gelmekte olup, her bir hücre replikasyonu ile beraber düzenli şekilde kısalma göstermektedirler. Telomer uzunluğunun kısalması sonucunda, replikatif yaşlanma, genomik düzensizlik ve apoptoz oluşmaktadır (Demanelis vd., 2020; Srinivas vd., 2020).

Yaşlılıkla ilgili birçok moleküler farklılık arasında telomer uzunluğu (TL) insan vücudunun yaşlanmasının en iyi biyobelirteçlerden kabul edilmektedir. *In vivo* araştırmalar TL ile yaşa bağlı durumlar arasında anlamlı ters ilişki olduğunu ortaya koymaktadır (Fasching, 2018; Vaiserman ve Krasnienkov, 2021).

TL’ de yaşa bağlı kısalma, hipertansiyon, kanser, alzheimer, diyabet ve diğer birçok hastalıkla ilişkilendirilmektedir. Bununla beraber TL’ yi oksidatif stres, iltihaplanma ve tekrarlayan hücre bölünmeleri gibi etkileyen faktörler de bulunmaktadır (Huang vd., 2019; Fares vd., 2020).

Daha uzun telomer boyutu ile sağlıklı beslenme, sigaradan uzak durma, düzenli egzersiz, düşük oksidatif stres ve inflamasyon azalığı arasında anlamlı ilişki bulunmaktadır (Razgonova vd., 2020). Diğer taraftan telomer boyunun kısalması, karın yağı, yüksek kan şekeri ve sedanter yaşam tarzı gibi değiştirilebilir durumlarla ilgilidir (Zgheib vd., 2018).

Bireyler arasında değişiklikler olmakla birlikte, telomer uzunluğunun çocukluk döneminden genç yetişkinlik dönemine kadar olan süreçte sabit olduğu varsayılmaktadır. Ancak, yaşın ilerlemesiyle birlikte, telomer uzunluğu da kısalmaktadır (Gürel vd., 2024).

Düşük vücut ağırlığının telomer uzunluğu ile pozitif ilişkisi olduğu bulunmuştur. Kilo kaybı ile telomer uzunluğunda artış görülmektedir (Carulli vd., 2016). Bir çalışmada, 12 ay boyunca kalori kısıtlaması ve egzersiz yapan bireylerde %10 veya daha yüksek oranda ağırlık kaybının telomer uzunluğunda artış ile sonuçlandığı gösterilmiştir (Mason vd., 2018). Ancak, araştırmalar, bariyatrik cerrahi ile kilo kaybı olan obez bireylerin telomer uzunluklarında farklılık olmadığı bildirmektedir (Gurung vd., 2020).

Bireyin beslenme tarzının ve besin tercihlerinin telomer uzunluğu ile ilişkili yaşlanma mekanizmasını farklı şekillerde etkilediği rapor edilmektedir. Örneğin, Akdeniz tipi diyetle zengin meyve-sebze, lif, kuru baklagil, tam tahıl ve sınırlı kırmızı et alımının telomer uzunluğunu olumlu şekilde etkilediği bildirilmektedir (Tanaka vd., 2018; Gürel vd.,2024).

Kahve tüketimi ile telomer uzunluğu arasında pozitif yönde ilişki olduğu bildirilmektedir. Kahvenin bu olumlu etkisinin içerdigi kafein ve diğer biyoaktif bileşenlerle ilişkili olduğu düşünölmektedir (Liu vd., 2016).



ÜÇÜNCÜ BÖLÜM

GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Gereç

Araştırmada kullanılan Tip 1 & 3 içeren kolajen miksi, nütrikozmetik kolajenli yeşil çay ve normal yeşil çay örnekleri market satış noktalarından temin edilmiştir (Tablo 3.1, Tablo 3.2, Tablo 3.3, Tablo 3.4). Toplanan örnekler yaşlanma karşıtı işlevleri spektroskopik, *In-vitro* ve moleküler yöntemler ile araştırılana kadar +4 °C’de İZÜ Sabri Ülker Gıda Beslenme Araştırma Merkezi’nde saklanmıştır.

Tablo 3.1: Tip 1 ve Tip 3 Kolajen Miksi Ürün Etiket İçeriği

Porsiyon (100 g)	Miktarı
Enerji (Kkal)	386.0
Yağ (g)	0.6
Doymuş Yağ (g)	-
Karbonhidrat (g)	-
Şekerler (g)	-
Protein (g)	99.4
Tuz (g)	-

Kaynak: Araştırmacı tarafından oluşturulmuştur.

Tablo 3.2: Nütrikozmetik Kolajenli Yeşil Çay Ürün Etiket İçeriği

Porsiyon (32 gr)	Miktar/Oran
Kolajen (mg)	10.0
Yeşil Çay (%)	70.0
Hidrolize Peptit Tip 1 ve Tip 3 Sığır Kolajen (%)	30.0

Kaynak: Araştırmacı tarafından oluşturulmuştur

Tablo 3.3: Normal Yeşil Çay Ürün Etiket İçeriği

Porsiyon (100 gr)	Miktar
Enerji (Kkal)	
Yağ (g)	
Doymuş Yağ (g)	
Karbonhidrat (g)	-
Şekerler (g)	
Protein (g)	
Tuz (g)	

Kaynak: Araştırmacı tarafından oluşturulmuştur.

Tablo 3.4: Yeşil Çayın Biyoaktif Bileşenleri (100 g)

Biyoaktif Bileşen	Miktar (% , km)
Toplam polifenoller	25-30
Flavan-3-ol'ler	
(-) Epigallokateşin gallat (EGCG)	8-12
(-) Epikateşin galat (ECG)	3-6
(-) Epigallokateşin (EGC)	3-6
(-) Epikateşin (EC)	1-3
(+) Kateşin (C)	1-2
(+) Gallokateşin (GC)	3-4
Flavonollar ve flavonol glikozidler	3-4
Leukoantosiyeninler	2-3
Polifenolik asitler ve depsidler	3-4

Kaynak: Aoudieh vd., 2019



Şekil 3.1: Örnekler

Kaynak: Araştırmacı tarafından oluşturulmuştur.

3.2 Yöntemler

3.2.1 Aminoasit Analizi

Örneklerden 0,5 g PYA vida kapaklı cam tüplere pipetlenmiş ve üzerlerine 4 ml hidroliz reaktifi ilave edilerek 110 °C'de 24 saat hidroliz işlemi gerçekleştirilmiştir. Hidrolizin ardından, örnekler oda sıcaklığında soğumaya bırakılmıştır. Oda sıcaklığına gelen örnekler 4.000 rpm/5 dk santrifüj edilmiştir. Supernatant kısmından 40 µl pipetlenerek H₂O ile 1 ml'ye seyreltilerek, seyreltilen kısım cihaza enjeksiyona hazır hale getirilmiştir. 50 µl hidrolizat vial aktarılmış, üzerine 50 µl internal standart karışımı eklenerek 5 sn vortekslenmiştir. Daha sonra 700 µl reaktif ilave edilerek 5 sn tekrar vortekslenmiştir. Son olarak vial LC-MS/MS sistemine enjekte edilmiştir. Amino asit düzeyleri, Gözlenebilme Sınırı (LOD) ve Tayin Sınırına göre ölçülmüştür (Tabak vd., 2021).

3.2.2 Hücre Canlılık Testi

Normal human dermal fibroblast (NHDF) (L929 ve HaCaT) hücre hatları İZÜ Moleküler Biyoloji ve Genetik Departmanı hücre kültürü koleksiyonundan temin

edilmiştir. Zamana bağlı (24. ve 48. saatler) hücre canlılığı okumaları, BioTek 800 TS Elisa mikropleyt okuyucu yardımıyla 490 nm dalgaboyunda gerçekleştirilmiştir. Sonuçlar Microsoft Excel programına aktarılarak, ortalama ve standart sapma ile normalize ortalama ve normalize standart sapma değerleri hesaplanmıştır (Abdik, 2022).

3.2.3 Karşılaştırmalı Telomer Uzunluğu Tayini

3.2.3.1 Genomik DNA İzolasyonu

Madde 3.2.2’de farklı doz ve zamanlarda elde edilen L929 ve HaCaT hücrelerinde Eurofins Genespin (Kat. no. 5224400605, Hamburg, Almanya) Genomik DNA İzolasyon ticari kiti protokolü takip edilerek DNA izolatları elde edilmiştir. İlk olarak, oda sıcaklığında (18-25 °C) tutulan kit içeriğinde bulunan GENESpin Wash Buffer ve GENESpin Proteinaz K reaktifleri hazırlanmıştır. 0,2 g hücre örneği homojenize edilmiştir. Homojenize edilen örnek 2 mL toplama tüpüne aktarılmıştır. Örnek üzerine 65 °C’ye ısıtılmış olan 550 µl GENESpin Lysis Buffer eklenerek, 15 sn karıştırılmıştır. Devamında tüpe 10 µl GENESpin Proteinaz K eklenerek 2-3 sn daha vortekslenmiştir. Homojenizasyon sonrası tüp 65 °C’de 30 dk inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyon bitiminde tüp 10 dk 10.000xg’de santrifüj edilmiştir. 300 µl supernatant yeni bir tüpe pipetlenmiş, üzerine 300 µl GENESpin Binding Buffer ve 300 µl etanol eklenerek, 30 sn vortekslenmiştir. Devamında, yeni toplama tüpüne GENESpin Column konulmuştur. 700 µl miks tüpe pipetlenmiş ve 1 dk 11.000xg’de santrifüjlenmiştir. Santrifüj sonunda tüpte kalan berrak solüsyon atılarak, kalan pellet için yıkama ve kurutma aşamasına geçilmiştir. Birinci adımda, 400 µl GENESpin Wash Buffer 1 GENESpin kolonuna pipetlenerek 1 dk 11.000xg santrifüjlenmiştir. İkinci adımda, 700 µl GENESpin Wash Buffer 2 GENESpin kolonuna pipetlenerek 1 dk 11.000xg santrifüjlenmiştir. Üçüncü son adımda ise, 200 µl GENESpin Wash Buffer 2 GENESpin kolonuna pipetlenerek 2 dk 11.000xg tekrar santrifüj edilmiş ve supernatant kısım atılmıştır. 1,5 ml santrifüj tüpüne GENESpin Column yerleştirilmiştir. Kolona 70 °C’ye ısıtılmış olan 100 µl GENESpin Elution çözeltisi pipetlenerek, oda koşullarında (18-25 °C) 5 dk inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyon sonunda, DNA elde edebilmek için tüp 1

dk 11.000xg'de santrifüj edilmiştir. Elde edilen DNA izolatu ileri analizde kullanılmak üzere -20 °c'de saklanmıştır (Eurofins, 2018).

3.2.3.2 Telomer Uzunluğu

Madde 3.2.3.1'de izole edilen DNA örneklerinin telomer uzunluğu kantifikasyon testi ScienCell Research Laboratories Absolute Human Telomere Length Quantification qPCR Assay Kit (Kat. No: 8918, Kaliforniya, ABD) ticari kit protokolü uygulanarak tespit edilmiştir (ScienCell Research Laboratories, 2024). Kit içinde bulunan vialler oda sıcaklığına (18-25 °C) getirilmiş ve 1 dk 1.500xg'de santrifüj edilmiştir. Telomer primer stok solüsyonu hazırlamak için viallere 200 µl nuclease-free H₂O konulmuştur. Elde edilen alikotlar -20 °C'de saklanmıştır. Liyofilize Tek Copya Referansı (Single Copy Reference, SCR) primer setine 200 µl nuclease-free H₂O pipetlenmiş ve -20 °C'ye kaldırılmıştır. Referans genomik DNA örnekleri ve Madde 3.2.3.1'de elde edilen DNA izolatlarının her birisi için, birisi telomer primer stok solüsyonu ile ve ikincisi SCR primer stok solüsyonu ile olmak üzere iki adet 20 µl qPCR reaksiyonu hazırlanmıştır. qPCR reaksiyon kuyucukları kapatılmıştır. Kapatılan tüpler 1.500xg'de 15 sn santrifüj edilmiştir. Santrifüj bitiminde tüpler BioRad qPCR (Kaliforniya, ABD) cihazı kullanılarak amplifiye edilmiştir (Tablo 3.5).

Tablo 3.5: Telomer Amplifikasyon Koşulları

İşlem	Sıcaklık	Süre	Döngü Sayısı
İlk denatürasyon	95 °C	10 dk	1
Denatürasyon	95 °C	20 sn	32
Bağlanma	52 °C	20 sn	
Uzama	72 °C	45 sn	
Bekletme	20 °C	-	1

Kaynak: ScienCell, 2024

Örnek DNA ve referans DNA karşılaştırmalı telomer uzunluğu aşağıdaki eşitlikler kullanılarak hesaplanmıştır.

Telomer için:

$$\Delta Cq (\text{TEL}) = Cq (\text{TEL, DNA izolatu}) - Cq (\text{TEL, referans DNA}) \quad (1)$$

Tekli kopya referans (SCR) için:

$$\Delta Cq (\text{SCR}) = Cq (\text{SCR, DNA izolatu}) - Cq (\text{SCR, referans DNA}) \quad (2)$$

$$\Delta\Delta Cq = \Delta Cq (\text{TEL}) - \Delta Cq (\text{SCR}) \quad (3)$$

$$\text{Örnek DNA ve referans DNA rölaf telomer uzunluğu (fold)} = 2^{-\Delta\Delta Cq} \quad (4)$$

$$\text{Örnek DNA telomer uzunluğu} = \text{Referans DNA telomer uzunluğu} \times 2^{-\Delta\Delta Cq} \quad (5)$$

ΔCq (TEL): Telomer kantifikasyon döngü sayısı farkı

Cq : Kantifikasyon (Niceleme) döngüsü

ΔCq (SCR): Tek kopya kantifikasyon döngü sayısı farkı

$\Delta\Delta Cq$: TEL ve SCR kantifikasyon döngü sayısı farkı

3.2.4 İstatistik Analiz

Kolajenli yeşil çayın L929 ve HaCaT hücre hatlarında MTS hücre canlılıkları ve rölaf telomeraz uzunluk etkileri arasındaki ilişki t-testi ile analiz edilmiştir ($p < 0.05$). İstatistik analiz SPSS 20 (IBM Corporation, NY, ABD) paket programı kullanılarak yapılmıştır.

DÖRDÜNCÜ BÖLÜM

BULGULAR

4.1 Aminoasit Profili Bulguları

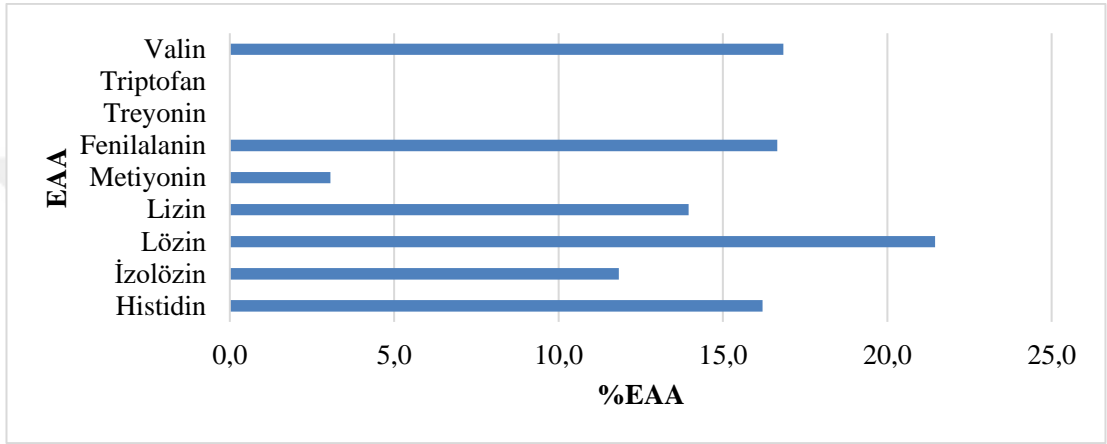
Tablo 4.1: Tip 1 ve Tip 3 Kolajen Miksi EAA ve non-EAA Bulguları

EAA	Miktar (mg/100 g)	%
Histidin	541	16.2
İzolözin	395	11.8
Lözin	716	21.4
Lizin	466	14.0
Metiyonin	102	3.1
Fenilalanin	556	16.7
Treyonin	Tespit edilemedi	-
Triptofan	Tespit edilemedi	-
Valin	562	16.8
Toplam	3338	100.0
Non-EAA		
Alanin	2327	11.9
Arjinin	178	0.9
Asparajinik Asit	Tespit edilemedi	-
Aspartik Asit	1755	9.0
Sistin	Tespit edilemedi	-
Sistein	Tespit edilemedi	-
Glutamik Asit (E620)	2609	13.4
Glisin	6392	32.8
Hidroksiprolin	Tespit edilemedi	-
Prolin	5411	27.8
Serin	734	3.8
Taurin (toplama)	Tespit edilemedi	-
Tirozin	76	0.4
Toplam	19482	100.0
Genel Toplam (EAA + non-EAA)	22820	100.0

Kaynak: Araştırmacı tarafından oluşturulmuştur.

Tip 1 ve Tip 3 kolajen miksinin EAA ve non-EAA düzeyleri LC-MS/MS yöntemi ile belirlenmiştir. LOD 0,001 mg/100 g ve LOQ 0,007-0,161 mg/100 g aralığında

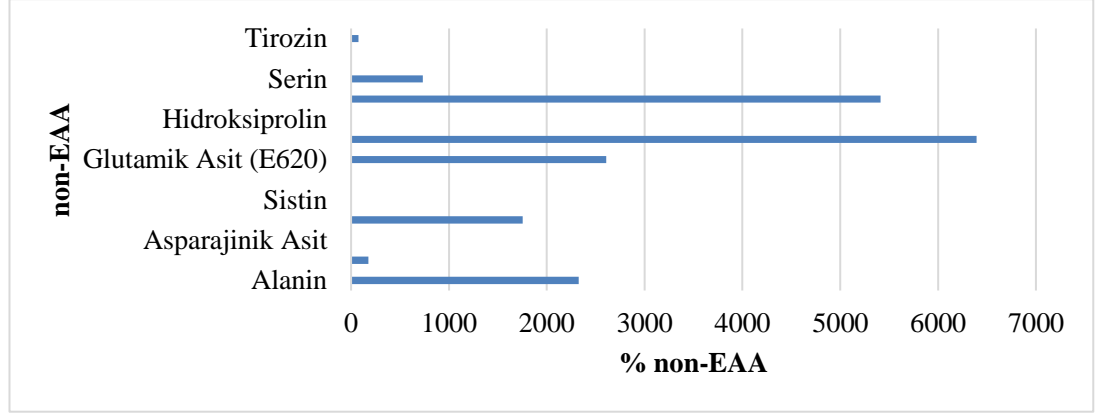
ölçülmüştür. Bulgulara göre, kolajen miksinde EAA toplamı 3338 mg/100 g ve non-EAA toplamı ise 19482 mg/100 g olarak tespit edilmiştir. Kolajen miksini EAA profilinde, EAA'ler sırasıyla, 716 mg/100 g lözin (%21,4), 562 mg/100 g valin (%16,8), 556 mg/100 g fenilalanin (%16,7), 541 mg/100 g histidin (%16,2), 466 mg/100 g lizin (%14,0), 395 mg/100 g izölözin (%11,8) ve 102 mg/100 g metiyonin (%3,1) olarak tayin edilmiştir. Ancak, treyonin ve triptofan bulunamamıştır (Tablo 4.1, Şekil 4.1). Bunun başlıca sebebi, iki EAA'in eser miktarlarda ve tespit düzeyinin altında bulunmalarındır.



Şekil 4.1: Tip 1 ve 3 Kolajen Miksi EAA Profili

Kaynak: Araştırmacı tarafından oluşturulmuştur.

Kolajen miksinde non-EAA toplamı 19482 mg/100g olarak bulunmuştur. Kolajen miksini non-EAA profilinde, non-EAA'ler sırasıyla, 6392 mg/100 g glisin (%32,8), 5411 mg/100 g prolin (%27,8), 2609 mg/100 g glutamik asit (%13,4), 2327 mg/100 g alanin (%11,9), 1755 mg/100 g aspartik asit (%9,0), 734 mg/100 g serin (%3,8), 178 mg/100 g arjinin (%0,9) ve 76 mg/100 g tirozin (%0,4) olarak tespit edilmiştir. Ancak, asparajinik asit, sistin, sistein, hidroksiprolin ve taurin görülememiştir (Tablo 4.1, Şekil 4.2). Bunun başlıca sebebi, 5 non-EAA'in eser miktarlarda ve tespit düzeyinin altında olmalarındır.



Şekil 4.2: Tip 1 ve 3 Kolajen Miksi non-EAA Profili

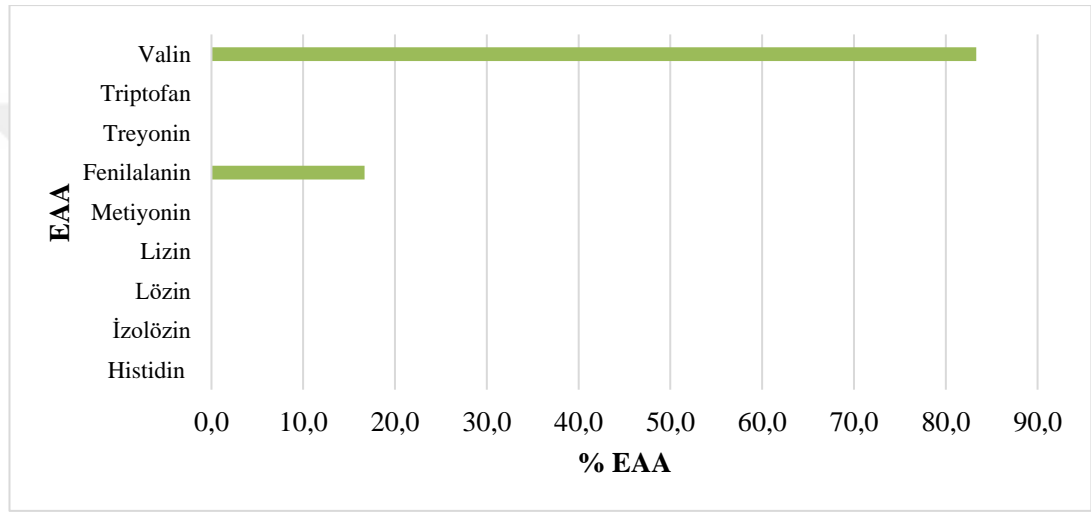
Kaynak: Araştırmacı tarafından oluşturulmuştur.

Tablo 4.2: Nütrikozmetik Kolajenli Yeşil Çay EAA ve non-EAA Bulguları

EAA	Miktar (mg/100 g)	%
Histidin	Tespit edilemedi	-
İzolözin	Tespit edilemedi	-
Lözin	Tespit edilemedi	-
Lizin	Tespit edilemedi	-
Metiyonin	Tespit edilemedi	-
Fenilalanin	3.0	16.7
Treyonin	Tespit edilemedi	-
Triptofan	Tespit edilemedi	-
Valin	15.0	83.3
Toplam	18.0	100.0
Non-EAA		
Alanin	Tespit edilemedi	-
Arjinin	Tespit edilemedi	-
Asparajinik Asit	Tespit edilemedi	-
Aspartik Asit	Tespit edilemedi	-
Sistin	Tespit edilemedi	-
Sistein	Tespit edilemedi	-
Glutamik Asit (E620)	Tespit edilemedi	-
Glisin	8.3	37.2
Hidroksiprolin	Tespit edilemedi	-
Prolin	14.0	62.8
Serin	Tespit edilemedi	-
Taurin (toplam)	Tespit edilemedi	-
Tirozin	Tespit edilemedi	-
Toplam	22.3	100.0
Genel Toplam (EAA + non-EAA)	40.3	100.0

Kaynak: Araştırmacı tarafından oluşturulmuştur.

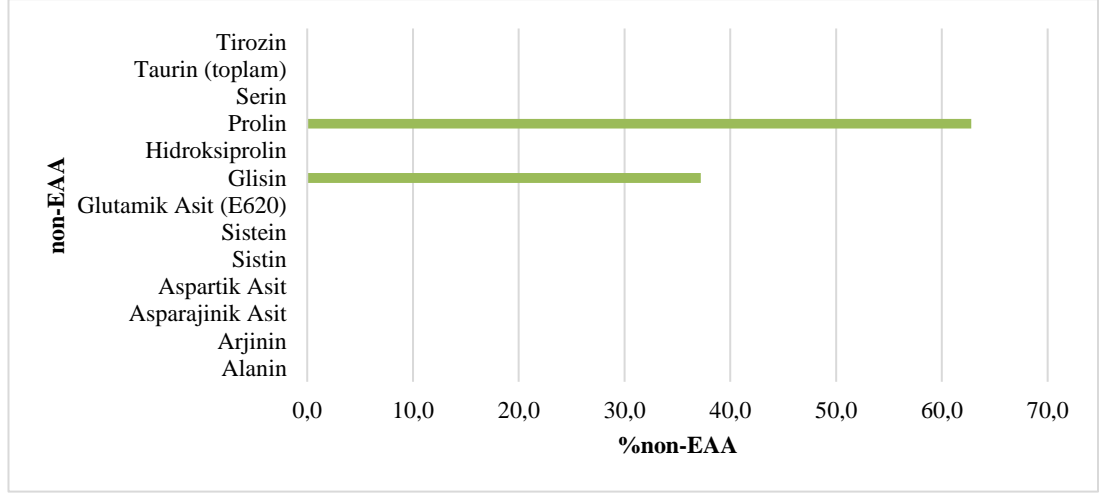
Nütrikozmetik kolajenli yeşil çayın EAA ve non-EAA düzeyleri LC-MS/MS yöntemi ile belirlenmiştir. LOD 0,001 mg/100 g ve LOQ 0,007-0,161 mg/100 g aralığında ölçülmüştür. Bulgulara göre, nütrikozmetik kolajenli yeşil çayın EAA toplamı 18,0 mg/100 g ve non-EAA toplamı ise 22,3 mg/100 g olarak tespit edilmiştir. Nütrikozmetik kolajenli yeşil çayın EAA profilinde, EAA'ler sırasıyla, 3,0 mg/100 g fenilalanin (%16,7), 15,0 mg/100 g valin (%83,3) olarak bulunmuştur. Ancak histidin, izölözin, lözin, lizin, metiyonin, treyonin ve triptofan tespit edilememiştir (Tablo 4.2, Şekil 4.3). Bunun başlıca sebebi, bu 7 EAA'in eser miktarlarda ve tespit düzeyinin altında bulunmalarındır.



Şekil 4.3: Nütrikozmetik Kolajenli Yeşil Çayın EAA Profili

Kaynak: Araştırmacı tarafından oluşturulmuştur.

Nütrikozmetik kolajenli yeşil çayda non-EAA toplamı 22,3 mg/100g olarak bulunmuştur. Nütrikozmetik kolajenli yeşil çayın non-EAA profilinde, non-EAA'ler sırasıyla, 8,3mg/100 g glisin (%37,2) ve 14,0 mg/100 g prolin (%62,8) olarak tayin edilmiştir. Ancak, asparajinik asit, alanin, arjinin, aspartik asit, sistin, sistein, glutamik asit, hidroksiprolin, prolin, serin, tirozin ve taurin bulunmamıştır. (Tablo 4.2, Şekil 4.4). Bunun başlıca sebebi, 11 non-EAA'in eser miktarlarda olmaları ve tespit düzeyinin altında olmalarıdır.



Şekil 4.4: Nütrikozmetik Kolajenli Yeşil Çayın non-EAA Profili

Kaynak: Araştırmacı tarafından oluşturulmuştur.

4.2 Hücre Canlılık Testi Bulguları

Tip 1 ve Tip 3 kolajen miksi, nütrikozmetik kolajenli yeşil çay ve normal yeşil çayın HaCaT ve L929 hücre hattı üzerinde zamana bağlı hücre canlılığına etkisi MTS testi ile değerlendirilmiştir (Tablo 4.3, Tablo 4.4). Yöntemde belirtildiği üzere 96 kuyucuklu pleytlere ekilen hücrelere belli oranlarda ürünleri içeren medya uygulanmış olup, 24. ve 48. saat inkübatörde kültüre alınmış, inkübasyon bitiminde ise hücre canlılığı (%) üzerindeki etkileri MTS testi ile değerlendirilmiştir.

Tablo 4.3: L929 Hücre Hattında 24 ve 48 Saat Sürelerle Örneklerin Uygulamasının Hücre Canlılığına (HC) Etkisi (Veriler; % Canlılık Ortalama \pm Standart Sapma)

Doz ($\mu\text{g/ml}$)		Kontrol	50	100	200	300	400
24.saat							
Örnek		Hücre Canlılığı (%)					
Tip 1 ve Tip 3 Kolajen Miksi	Medyan	100.0	108.8	104.2	106.6	105.8	100.4
	$\pm\text{Ss}$	6.3	3.5	5.3	4.7	2.5	4.8
Nütrikozmetik Kolajenli Yeşil Çay	Medyan	100.0	103.4	100.0	101.8	104.6	116.6
	$\pm\text{Ss}$	8.2	5.1	5.4	6.6	1.2	4.0
Normal Yeşil Çay	Medyan	100.0	107.3	104.7	101.1	98.3	86.5
	$\pm\text{Ss}$	6.8	5.1	7.1	5.4	5.3	4.7

Kaynak: Araştırmacı tarafından oluşturulmuştur.

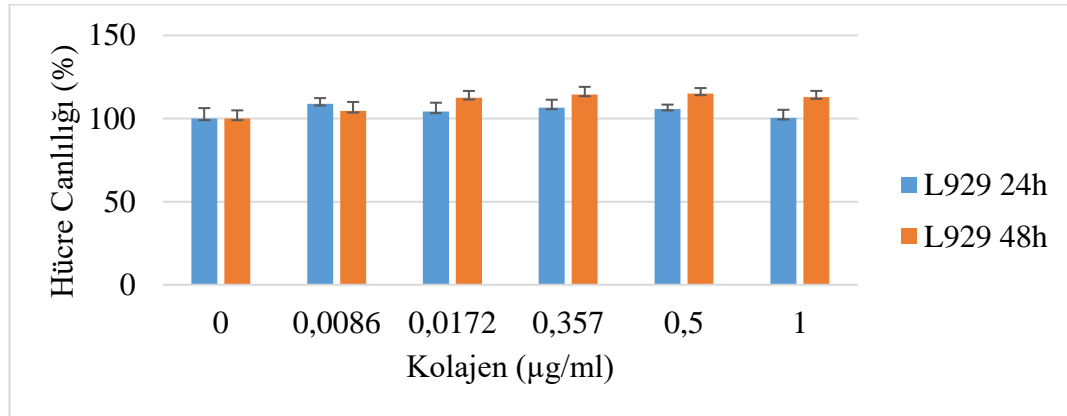
Tablo 4.3 (Devam): L929 Hücre Hattında 24 ve 48 Saat Sürelerle Örneklerin Uygulamasının Hücre Canlılığına (HC) Etkisi (Veriler; % Canlılık Ortalama \pm Standart Sapma)

Doz ($\mu\text{g/ml}$)		Kontrol	50	100	200	300	400
48.saat							
Tip 1 ve Tip 3 Kolajen Miksi	Medyan	100.0	104.6	112.4	114.4	115.0	112.8
	$\pm Ss$	4.9	5.3	4.2	4.6	3.3	3.8
Nütrikozmetik Kolajenli Yeşil Çay	Medyan	100.0	106.6	104.5	101.7	97.3	96.5
	$\pm Ss$	4.9	5.0	4.7	4.4	5.5	3.4
Normal Yeşil Çay	Medyan	100.0	111.9	112.2	110.1	117.6	110.2
	$\pm Ss$	2.1	6.8	9.7	9.2	2.1	8.3

Kaynak: Araştırmacı tarafından oluşturulmuştur.

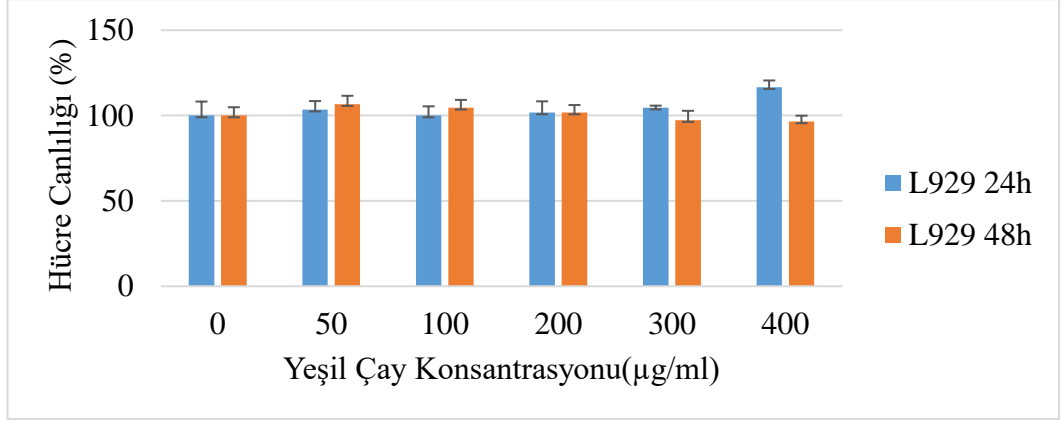
24 saat inkübe edilen L929 hücrelerin canlılığında, kolajen miksinde, nütrikozmetik kolajenli yeşil çay ve normal yeşil çayda anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir.

48 saat inkübe edilen L929 hücrelerin canlılığında, kolajen miksinde ve nütrikozmetik kolajenli yeşil çayda sırayla; $\%114,4 \pm 4,6$ ve $\%117,6 \pm 2,1$ artış görülmüştür. Normal yeşil çayda ise 300 ve 400 $\mu\text{g/ml}$ dozlarında canlılık oranlarında düşüş belirlenmiştir (Şekil 4.1, Şekil 4.2, Şekil 4.3, Şekil 4.4).



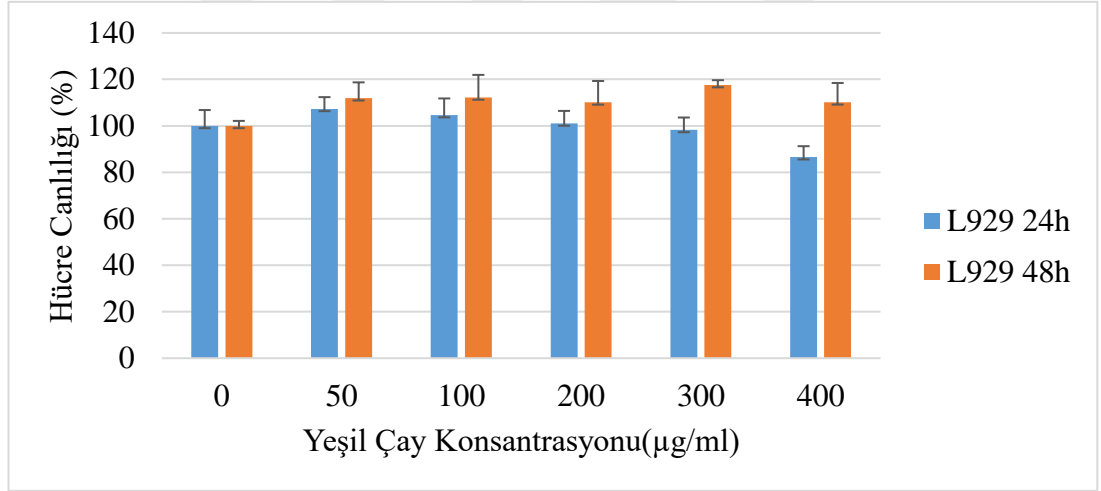
Şekil 4.1: L929 Hücre Hattı Tip 1 ve Tip 3 Kolajen Miksi, 24-48 Saat MTS Sonuçları. Tek yönlü ANOVA, Tukey Post Hoc Testi Kontrol ve Örnekler Deney Grubu, Gruplararası Karşılaştırma, $*p < 0.05$

Kaynak: Araştırmacı tarafından oluşturulmuştur.



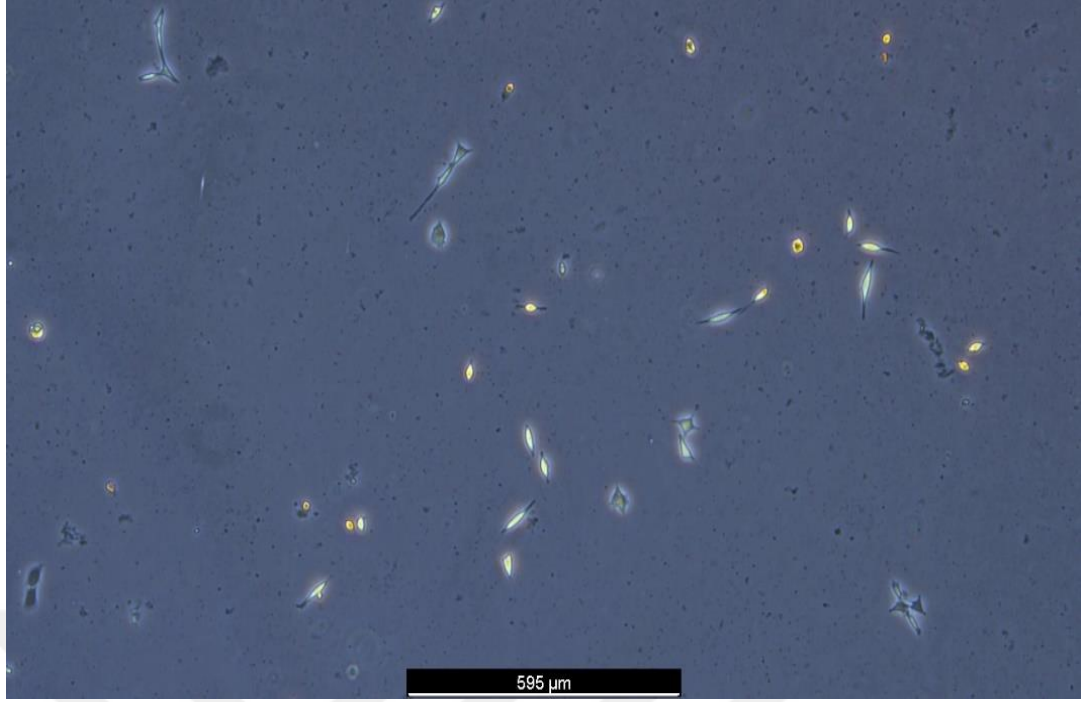
Şekil 4.2: L929 Hücre Hattı Nütrikozmetik Kolajenli Yeşil Çay, 24-48 Saat MTS Sonuçları. Tek yönlü ANOVA, Tukey Post Hoc Testi Kontrol ve Örnekler Deney Grubu, Gruplararası Karşılaştırma, *p < 0.05

Kaynak: Araştırmacı tarafından oluşturulmuştur.



Şekil 4.3: L929 Hücre Hattı Normal Kolajenli Yeşil Çay, 24-48 Saat MTS Sonuçları. Tek yönlü ANOVA, Tukey Post Hoc Testi Kontrol ve Örnekler Deney Grubu, Gruplararası Karşılaştırma, *p < 0.05

Kaynak: Araştırmacı tarafından oluşturulmuştur.



Şekil 4.4: L929 Mikroskop Görüntüsü

Kaynak: Araştırmacı tarafından oluşturulmuştur.

Tablo 4.4: HaCaT Hücre Hattında 24 ve 48 Saat Sürelerle Örneklerin Uygulamasının Hücre Canlılığına (HC) Etkisi (Veriler; % Canlılık Ortalama \pm Standart Sapma)

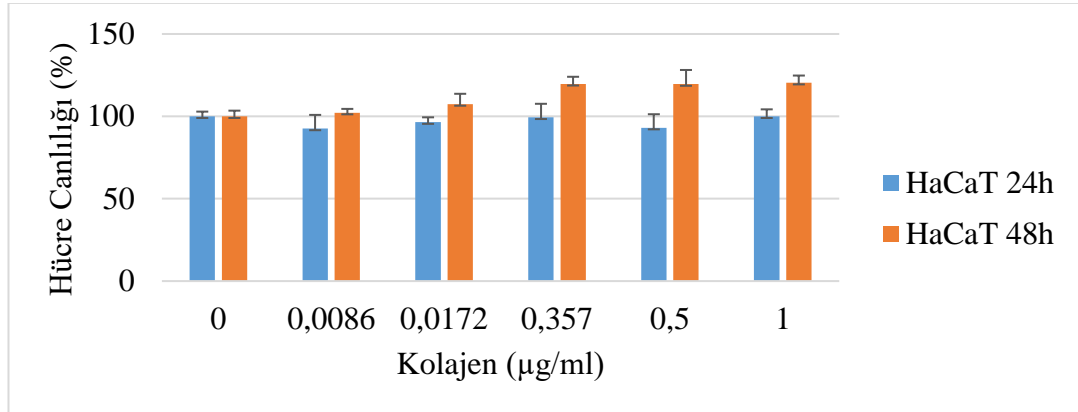
Doz ($\mu\text{g/ml}$)		Kontrol	50	100	200	300	400
24.saat							
Örnek		Hücre Canlılığı (%)					
Tip 1 ve Tip 3 Kolajen Miksi	Medyan	100.0	92.6	96.4	99.4	93.1	100.0
	$\pm\text{Ss}$	2.9	8.3	3.0	8.3	8.2	4.2
Nütrikozmetik Kolajenli Yeşil Çay	Medyan	100.0	112.0	116.5	113.0	109.5	109.5
	$\pm\text{Ss}$	2.7	9.0	6.7	5.9	7.8	4.5
Normal Yeşil Çay	Medyan	100.0	108.7	104.6	106.4	98.7	89.9
	$\pm\text{Ss}$	2.8	1.8	6.9	1.2	5.3	1.4

Kaynak: Araştırmacı tarafından oluşturulmuştur.

Tablo 4.4 (Devam): HaCaT Hücre Hattında 24 ve 48 Saat Sürelerle Örneklerin Uygulamasının Hücre Canlılığına (HC) Etkisi (Veriler; % Canlılık Ortalama \pm Standart Sapma)

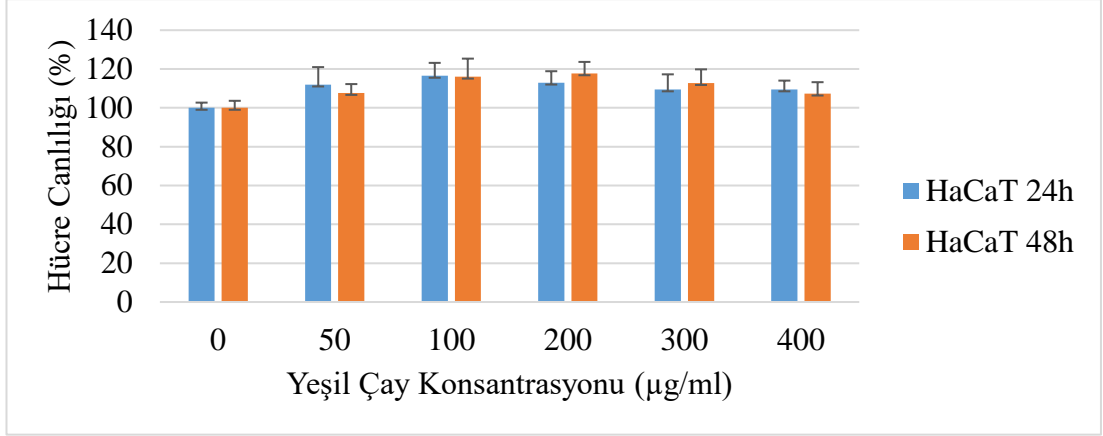
Doz ($\mu\text{g/ml}$)		Kontrol	50	100	200	300	400
48.saat							
Tip 1 ve Tip 3 Kolajen Miksi	Medyan	100.0	102.2	107.5	119.7	119.6	120.4
	$\pm\text{Ss}$	3.5	2.3	6.2	4.3	8.6	4.4
Nütrikozmetik Kolajenli Yeşil Çay	Medyan	100.0	107.7	116.1	117.8	112.8	107.3
	$\pm\text{Ss}$	3.6	4.6	9.3	5.9	7.0	5.9
Normal Yeşil Çay	Medyan	100.0	103.4	106.7	107.8	90.1	83.5
	$\pm\text{Ss}$	5.7	6.1	6.6	3.4	7.8	7.8

24 saat inkübe edilen HaCaT hücrelerin canlılığında, kolajen miksinde, nütrikozmetik kolajenli yeşil çay ve normal yeşil çayda anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir. 48 saat inkübe edilen HaCaT hücrelerin canlılığında, kolajen miksinde 400 $\mu\text{g/ml}$ dozunda %120,4 \pm 4,6 artış görülmüştür. Normal yeşil çayda ise 300 $\mu\text{g/ml}$ ve 400 $\mu\text{g/ml}$ dozlarında canlılık oranlarında düşüş belirlenmiştir (Şekil 4.5, Şekil 4.6, Şekil 4.7, Şekil 4.8).



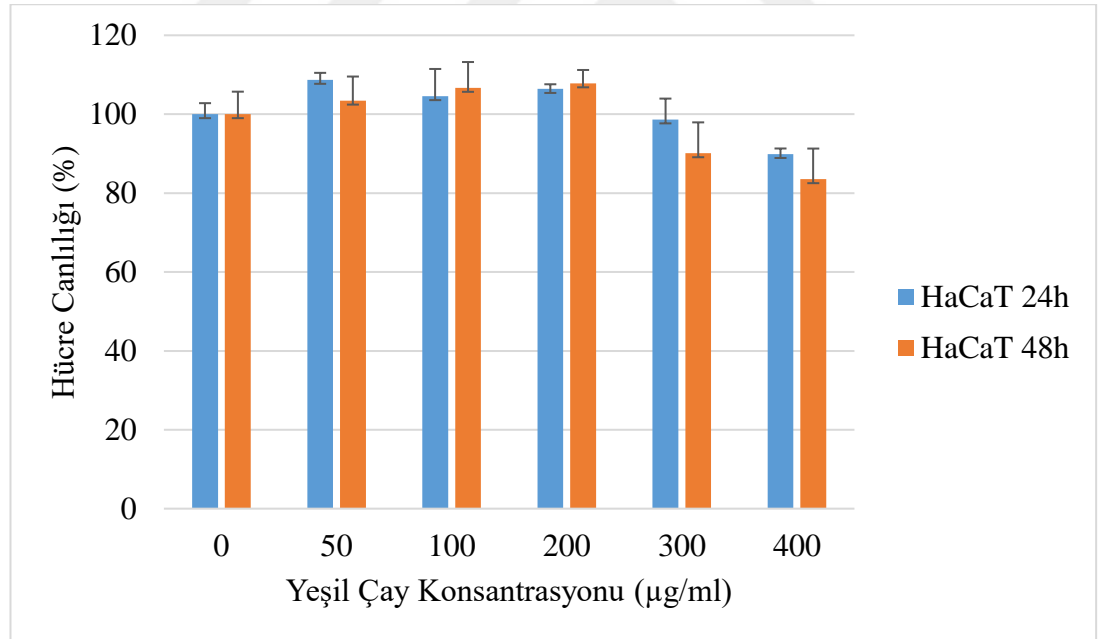
Şekil 4.5: HaCaT Hücre Hattı Tip 1 ve Tip 3 Kolajen Miksi, 24-48 Saat MTS Sonuçları. Tek yönlü ANOVA, Tukey Post Hoc Testi Kontrol ve Örnekler Deney Grubu, Gruplararası Karşılaştırma, * $p < 0.05$

Kaynak: Araştırmacı tarafından oluşturulmuştur.



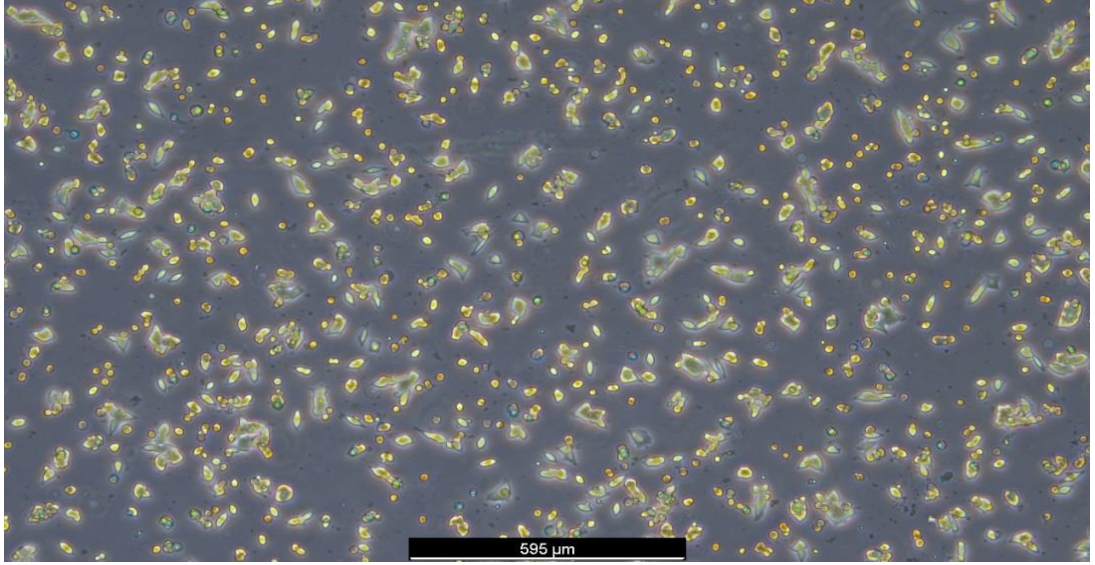
Şekil 4.6: HaCaT Hücre Hattı Nütrikozmetik Kolajenli Yeşil Çay, 24-48 Saat MTS Sonuçları. Tek yönlü ANOVA, Tukey Post Hoc Testi Kontrol ve Örnekler Deney Grubu, Gruplararası Karşılaştırma, * $p < 0.05$

Kaynak: Araştırmacı tarafından oluşturulmuştur.



Şekil 4.7: HaCaT Hücre Hattı Normal Yeşil Çay, 24-48 Saat MTS Sonuçları. Tek yönlü ANOVA, Tukey Post Hoc Testi Kontrol ve Örnekler Deney Grubu, Gruplararası Karşılaştırma, * $p < 0.05$

Kaynak: Araştırmacı tarafından oluşturulmuştur.

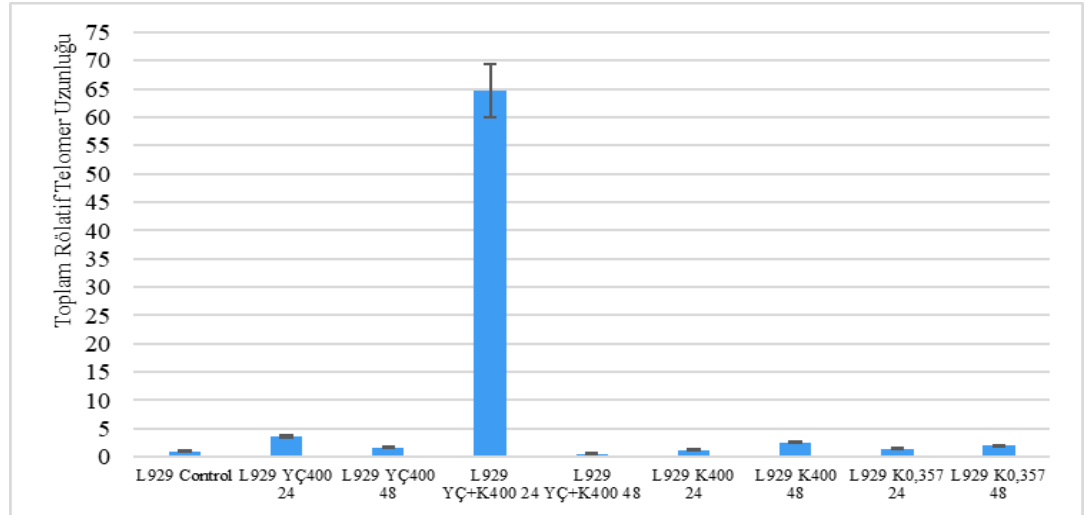


Şekil 4.8: HaCaT Mikroskop Görüntüsü

Kaynak: Araştırmacı tarafından oluşturulmuştur.

4.3 Telomer Uzunluğu Bulguları

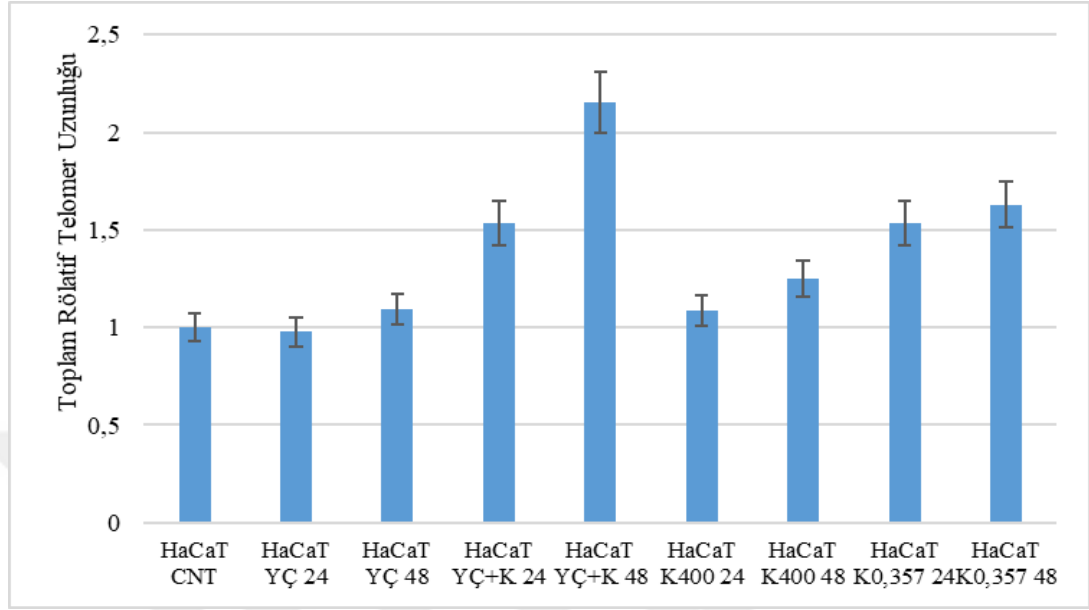
L929 hücre hattı rölatif telomer uzunluğunda 24. saatte, kolajenli yeşil çayda (YÇ+K400) 64,7 kat artış görülmüştür. Ancak, 48. saatte, anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir (Şekil 4.9).



Şekil 4.9: L929 Hücre Hattı Rölatif Telomer Uzunluğu

Kaynak: Araştırmacı tarafından oluşturulmuştur.

HaCaT hücre hattı rölatif telomer uzunluğunda 24. saatte kolajenli yeşil çayda kolajenli yeşil çayda (YÇ+K400) anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir. Diğer taraftan, 48.saatte 2,2 katı artış belirlenmiştir (Şekil 4.10).



Şekil 4.10: HaCaT Hücre Hattı Rölatif Telomer Uzunluğu

Kaynak: Araştırmacı tarafından oluşturulmuştur.

4.4 İstatistik Bulgular

Kolajenli yeşil çayın L929 ve HaCaT hücre hatlarında MTS hücre canlılıkları ve rölatif telomeraz uzunluk etkileri arasındaki ilişki t-testi ile analiz edilmiştir ($p < 0.05$). L929 hücre hattında kolajenli yeşil çay (YÇ+K 400mg/ml) 24.saatte ($p = 0.00002 < 0.05$) ve HaCaT hücre hattında ise 48.saatte ($p = 0.00001 < 0.05$) MTS hücre canlılık oranı ve rölatif telomer uzunluğu (TL) arasında anlamlı ilişki saptanmıştır.

BEŞİNCİ BÖLÜM

DEĞERLENDİRME VE TARTIŞMA

Bu çalışmada, Tip 1 ve Tip 3 kolajen miksi ve nütrikozmetik kolajenli yeşil çayın EAA ve non-EAA profilleri LC-MS/MS metodu ile ve L929 ve HaCaT hücre hatları canlılıkları üzerindeki etkileri ise MTS testi ile incelenmiştir. MTS testinden elde edilen hücrelerden genomik DNA izole edilmiş ve toplam rölatif telomer uzunlukları tespit edilmiştir. Bulgulara göre, EAA ve non-EAA değerleri Tip 1 ve Tip 3 kolajen miksinde 22820 mg/100 g ve 19482 mg/100 g; nütrikozmetik kolajenli yeşil çayda ise 18,0 mg/100 g ve 22,3 mg/100 g olarak belirlenmiştir. MTS testi, L929 hücre canlılığında, 48. Saatte Tip 1 ve Tip 3 kolajen miksi için %114,4 ve nütrikozmetik kolajenli yeşil çayda %117,6 artış görülmüştür. L929 hücrelerinde toplam rölatif telomer uzunluğu 24.saate 64,7 kat, HaCaT hücrelerinde ise 48.saat sonunda 2,2 katı artış göstermiştir. Özetle, kolajen içeren nütrikozmetik ürünlerin yaşlanma karşıtı etkilerinin geniş kapsamlı araştırılması gerektiği sonucuna varılmıştır.

5.1 Tartışma

Bu çalışmada, kolajen içeren nütrikozmetik yeşil çayın yaşlanma karşıtı işlevi spektroskopik, *in vitro* ve moleküler yöntemler ile araştırılmıştır. Kolajen, insan deri ağırlığının yaklaşık %80'ini meydana getiren birçok bağ dokunun temel proteindir. Kolajen yapısı, her 3 kalıntıda bir glisin tekrarı ve diğer kalıntılarda ise özellikle prolin ve hidroksiprolinin tekrarladığı polipeptit zincirler ile bağlı üçlü sarmal bir yapıdır. Bu bağlamda, kolajen, mekanik destek sağlamakla beraber doku gelişimini de desteklemektedir (Olatunji, 2020). Kolajen, elastin, hiyalüronat (HA) ve proteoglikanlar ile bir araya gelerek, hücrelere mekanik özellik katmaktadır. Cilt diğer organlara göre dış çevreye direkt olarak maruz kalmaktadır. Zamanla, ECM proteinlerinin bozulması ve ileri glikasyon ürünleri (AGE) oluşması ile ciltte kırışıklık ve lekeler gibi yaşlanmayla karakterize özellikler görülmektedir (Lin vd., 2020). Yaşlanma süreciyle birlikte, kolajenin translasyonu sonrası işlenmesinde görev alan enzimlerde azalış görülmektedir. Bu ise, kolajen sentezini destekleyen fibroblastların ve cildi besleyen damarların sayısında düşüşe yol açmaktadır. Bir diğer ifadeyle, ileri yaşlarda kolajen

sentezinde azalma meydana gelmektedir (Pu vd., 2023). Kolajen, doku ve organların yapısal bütünlüğünü korumakta ve bağ dokularında (kemik, kıkırdak vb.) fonksiyonel rol oynamaktadır. Ayrıca, kolajen, endojen büyüme faktörlerinin ve sitokinlerin depo edilmesini sağlamakta, yara tedavisi ve doku onarımında görev alarak, eksojen veya endojen hücreler için uygun bir mikro ortamı oluşturmaktadır (Mäkitie vd., 2019). Kolajen, işlevsellik ve kaynağına göre 28 türden oluşmaktadır. Ancak, en yaygın olanları Tip 1, Tip 2, Tip 3 ve Tip 4'tür. Tip 1 kolajen insan vücudunun toplam kolajen miktarının %90'ını oluşturmaktadır (Nagaoka et al., 2019). Bu çalışmada, cilt kolajen profilini meydana getiren Tip 1 ve Tip 3 kolajen miksi içeren nütrikozmetik yeşil çay incelenmiştir. Bu bağlamda, çalışmamız, nütrikozmetik ürünlerin yaşlanma karşıtı işlevselliğini deneysel bulgular ile ortaya koyarak literatüre katkıda bulunmuştur.

Bu çalışmada, piyasada satışa sunulan ve %30 (500 mg/poşet) Tip 1 ve Tip 3 sığır kolajeni içeren yeşil çay ürünü ele alınmıştır. Beslenme ve kozmetiğin bir araya gelmesiyle adlandırılan nütrikozmetik kavramı yeni bir olgudur (Alves vd., 2020). Medline, Embase, Cochrane, Latin American and Caribbean Health Sciences Literature (LILACS) ve and Journal of Negative Results in BioMedicine veri tabanlarında yapılan bir meta analize göre, yaşları 20 ila 70 arasında değişen toplam 1125 denek (%95 kadın) üzerinde gerçekleştirilen çalışmalarda, 90 gün süren kolajen takviyesinin cildin elastikiyetini ve hidrasyonunu arttırdığı ve yaşlanma karşıtı etki gösterdiği rapor edilmiştir (de Miranda vd., 2021). Nütrikozmetik ürünler insan derisinin, tırnaklarının ve saçının yapısını güçlendirerek sağlıklı bir görünüm kazandırmaktadır. İnsanlar dışardan tükettikleri besinler ve takviyeler konusunda bilgilendikçe, doğal kaynaklı ürünler arayışına girmekte ve nütrikozmetik ürünler daha popüler hale gelmektedir (Usman ve Bharadvaja, 2023). Kolajen içeren yiyecekler ve içeceklerin cildin yaşlanmasına karşı olumlu etkilerinin artması için bazı antioksidan unsurların birlikte alınması önemlidir. Bu konuda Askorbik asit (C vitamini) örnek olarak verilebilir. C vitaminin kolajen sentezini arttırdığı ve ciltte leke oluşunu önlediği rapor edilmektedir (Goyal vd., 2022). Antioksidan besin öğelerinin, doğal kolajenden elde edilen hidroksiprolin, prolin ve glisin gibi dipeptitlerce hidrolizat peptitler ile nütrikozmetik ürün olarak alınmasının dermal

fibroblast hücrelerin biyoaktivitesini yükselttiği, kolajen sentezini tetiklediği, cildin elastikiyeti ve hidrasyon seviyesini olumlu yönde etkilediği bilinmektedir (Dewi vd., 2023). Nütrikozmetik ürünler, çoğunlukla tablet, hap, toz, sakız, içecek vb. formlarda piyasaya sunulmaktadır. Nütrikozmetik ürün yapımında aktif madde olarak meyveler, yapraklar ve şifalı bitkiler kullanılabilir. Lipidlerin, peptitlerin, polisakkaritlerin, minerallerin, vitaminlerin, ikincil metabolitlerin ve bitki özlerinin kaynağı olmaktadır (Sadgrove ve Simmonds, 2021; Yadav ve Mohite, 2020). Ağız yoluyla dışardan alınan kolajen peptit takviyeleri, kreatin sentezini artırmakta, kas dokusunun gelişimini desteklemekte, yara iyileşme süresini hızlandırmakta, eklem yapılarını onarmakta ve kardiyovasküler bozuklukları tedavi etmektedir (Michalak vd., 2022). Bu çalışmada, antioksidanca zengin yeşil çaya eklenmiş hidrolizat Tip 1 ve Tip 3 sığır kolajeni miksi ele alınmıştır. Bu bağlamda, yalnız kolajen miksi, nütrikozmetik kolajen içeren yeşil çay ve normal yeşil çay örneklerinin yaşlanma karşıtı işlevsellikleri analiz edilmiştir. Bulgular, nütrikozmetik kavramının doğal antioksidanca zengin yeşil çay ile sinerjik etkisini anlamak açısından literatüre somut katkıda bulunmuştur.

Bu çalışmada Tip 1 ve Tip 3 kolajen miksi ve demlenmiş nütrikozmetik kolajenli yeşil çayın EAA ve non-EAA profilleri incelenmiştir. Tip 1 ve Tip 3 kolajen miksinin EAA düzeyi 3338 mg/100 g olarak ölçülmüştür. Saptanan EAA'ler sırasıyla, lösin (%21,4), valin (%16,8), fenilalanin (%16,7), histidin (%16,2), lizin (%14,0), izolösin (%11,8) ve metiyonin (%3,1) olarak tayin edilmiştir. Ancak, treyonin ve triptofan tespit edilememiştir. Kolajenin üçlü sarmal dizisi, eş merkezli olarak hizalanmış glisin tarafından meydana gelen kovalent bağlarla bağlanmış halde üç prokolajen zincirinden oluşmaktadır (Aguilar-Toalá vd., 2023). Spiral yapısında asıl olarak bulunan EAA'ler; fenilalanin, histidin, lösin ve metiyonin bulunmaktadır. Yan zincirlerinin büyük yapıda olmasından kaynaklı, valin ve izolösin, α sarmal yapısının stabil yapısında bulunmamaktadır. Sarmalın düzenli yapısı treyonin tarafından bozulmaya uğramaktadır (Gauza-Włodarczyk vd., 2017). Bu bağlamda, bu çalışmada saptanan EAA'lerin çoğunluğu literatür bilgileri ile örtüşmektedir.

Bu araştırmada, kolajen miksinde toplam non-EAA düzeyi 19482 mg/100g olarak bulunmuştur. Non-EAA'ler sırasıyla; glisin (%32,8), prolin (%27,8), glutamik

asit (%13,4), alanin (%11,9), aspartik asit (%9,0), serin (%3,8), arjinin (%0,9) ve tirozin (%0,4) olarak tespit edilmiştir. Ancak, asparajinik asit, sistin, sistein, hidroksiprolin ve taurin ölçülememiştir. Memeli hayvanlardan elde edilen kolajen proteinlerinin üçte birini glisin, prolin ve hidroksiprolin meydana getirmektedir. Bu non-EAA'ler kolajen yapıdaki toplam amino asitlerin yaklaşık %60'ına eşittir. Glisin, doğada bulunan en basit amino asit olarak bilinmektedir ve kolajen yapısının temel bileşenidir (P. Li ve Wu, 2017). Bizim bulgularımızda da glisin en yüksek (%32,8) oranı ile en fazla bulunan non-EAA olarak belirlenmiştir. Diğer taraftan, Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir araştırmaya göre, %36 kolajen hidrolizat peptit içeren miksinde tirozin düzeyi 297 mg/100 g olarak rapor edilmiştir (Paul vd., 2019). Bizim çalışmamızda, kolajen miksinde bu değer 76 mg/100 g olarak tespit edilmiştir. Kolajen beslenme açısından tam protein kaynağı değildir. EAA triptofan bakımından yetersizdir (Cellbone, 2024). Bu açıdan bakıldığında, bizim bulgularımızda triptofan bulunamamıştır. Bu bakımdan bulgularımız Uluslararası literatür ile örtüşmektedir.

Bu çalışmada nütrikozmetik kolajenli yeşil çay, paket üzerinde verilen demleme talimatlarına uygun olarak hazırlanmıştır. 100 °C' da 3-5 dakika olarak demlenmiştir. EAA VE non-EAA profilleri incelenmiştir. EAA toplamı 18,0 mg/100 g ve non-EAA toplamı ise 22,3 mg/100 g olarak tespit edilmiştir. Nütrikozmetik kolajenli yeşil çayın EAA profilinde, EAA'ler sırasıyla, fenilalanin (%16,7), valin (%83,3) olarak bulunmuştur. Ancak histidin, izölözin, lözin, lizin, metiyonin, treyonin ve triptofan bulunmamıştır. Nütrikozmetik kolajenli yeşil çayın non-EAA toplamı 22,3 mg/100g olarak bulunmuştur. Nütrikozmetik kolajenli yeşil çayın non-EAA profilinde, non-EAA'ler sırasıyla, glisin (%37,2) ve prolin (%62,8) olarak tayin edilmiştir. Ancak, asparajinik asit, alanin, arjinin, aspartik asit, sistin, sistein, glutamik asit, hidroksiprolin, prolin, serin, tirozin ve taurin görülmemiştir. Bunun sebebi, demleme süresi ve demleme suyunun derecesi ile olabileceği düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmada demlenmiş yeşil çay için, toplam fenolik madde düzeyi düşük bulunmuş olup, demleme süresinin düşük olmasından kaynaklı olduğu bildirilmektedir. Yeşil çayın demleme süresi ve sıcaklık derecesinin toplam fenolik madde içeriğini ve antioksidan aktivitesini etkilemiştir (Kadiroğlu ve Dıblan, 2017). Başka bir çalışmada, yeşil çay ekstraktı katılmış kolajenli içeceğin cilt üzerindeki etkileri

incelenmiştir. Yeşil çay ekstraktı içeren kolajenli içecek minimum 1 ay kullanılması sonucu, cilt ve genel sağlığı (iltihap, vücut kompozisyonu vb.) olumlu etkileri bulunmuştur (Polonini vd., 2021). Bu bulgular bizim çalışmamızı destekler niteliktedir.

Yaşam süresince organlar yaşlanmaktadır. İnsan vücudunun en büyük organı cilt, yaş, ultraviyole radyasyona (UVR) maruz kalması ve kimyasal kirlilik sebebiyle yaşlanma belirtileri görülmektedir. Bilim ve teknolojik gelişmeler ve insan yaşam kalite standartlarının iyileşmesi sonucu cilt yaşlanmasına daha fazla önem verilmekte olup araştırmalara ilgi artmaktadır. Özellikle kadınlar olmak üzere birçok kişi günlük harcamalarının büyük bir oranını cilt yaşlanma tedavisine ve kozmetik ilaçlara ayırmaktadır (Cao vd., 2020).

Cilt yaşlanması ve beslenmeye ilgi her geçen gün artmaktadır. Su tüketiminin düşük olması, yüksek yağlı ve rafine şeker içeren besinlerin diyeteye yer alması, çeşitli gıda katkı maddelerinin tüketilmesi gibi bazı beslenme alışkanlıkları sağlıksız olup, cilde zarar vermektedir. Günlük su tüketimin yeterli düzeylerde olması gibi sağlıklı diyet modellerinin seçilmesi, antioksidan ve polifenolik açısından zengin içeriğe sahip meyve, sebze, kuruyemiş ve baklagillerin beslenme planına eklenmesi, düşük glisemik indekse sahip besinlerin alınması, probiyotikler ve fitoöstrojenler cilt sağlığını geliştirmek ve yaşlanmayı geciktirmek için bu besinlerin tüketilmesi gerekmektedir (Ahmed ve Mikail, 2024).

L929 hücre hattı, toksisiteyi incelemek için yaygın olarak tercih edilen bir test sistemidir. Yapışkan bir fare fibroblast hücre çizgisi türüdür (Eljezi vd., 2019). Bizim çalışmamızda 48-24 saat inkübe edilen hücrelerin L929 hücre hattında hücrelerin canlılığına etkisi incelenmiştir. Bulgularımıza göre, 24 saat inkübe edilen L929 hücrelerin canlılığında, kolajen miksinde, nütrikozmetik kolajenli yeşil çay ve normal yeşil çayda anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir. 48 saat inkübe edilen hücrelerin canlılığı ise, kolajen miksinde ve nütrikozmetik kolajenli yeşil çayda sırayla; $114,4 \pm 4,6$ ve $117,6 \pm 2,1$ artış görülmüş olup; normal yeşil çayda ise 300 µg/ml ve 400 µg/ml dozlarında canlılık oranlarında düşüş belirlenmiştir. Yeşil çayda en fazla aktivitesi bulunan GTP'ler, kateşinler, kuversetin, mirisetin ve kamferol gibi flavonoidler bulunmaktadır. Epikateşin, epigallokateşin, epikateşin galat (ECG) ve epigallokateşin galat (EGCG) dahil

olmak üzere kateşin düzeyi yeşil çayda yüksek konsantrasyondadır. Polifenollerin toplam içeriğinin %60-80'ini kateşinlerden meydana gelmektedir. Kateşinler antioksidan bakımından zengin bir içeriğe sahiptir. Cilt sağlığı için fayda sağlamaktadır (Olson vd., 2020; Karaca ve Güzel, 2024). Yeşil çay ile yapılan bir çalışmada, yeşil çayın sitotoksik olmayan düzeyi, %0,5 mg/mL dozu kullanılmıştır. Yeşil çay epigallokateşin gallat, epigallokateşin ve epikateşin galattan meydana gelmektedir. Yeşil çayın hücre canlılığı testine göre, B16F10 melanoma hücrelerinde ve insan derisi fibroblastlarında sırasıyla %96,04 ± 6,76 ve %93,44 ± %0,95 bulunmuştur. Bu bulgular, yeşil çayın önemli düzeyde baskılanması da dahil olmak üzere, cilt yaşlanmasına karşı aktivite göstermiştir. Yeşil çayın, gıda, sağlık, doğal ilaçlar ve nütrikozmetik ürünlerde cilt yaşlanmasını önleyici bir bileşene olarak tercih edilebilecek fonksiyonel bir işlenmiş bitki olabileceği bildirilmiştir (Chaikul vd., 2020). Çalışmamızda kullanılan nütrikozmetik kolajenli yeşil çay ürünümüz, yeşil çay ve kolajenin bir araya gelmesiyle sinerjistik bir etki ortaya koyabilir.

HaCaT hücreleri ölümsüz hale getirilmiş olan insan keratinositleridir. Epidermal homeostazisi ve bunun patofizyolojisini araştırmak için kullanımına sıklıkla başvurulmaktadır (Arunkumar vd.,2020). Çalışmamızda 24-48 saat inkübe edilen hücrelerin HaCaT hücre hattında hücrelerin canlılığına etkisi incelenmiştir. 24 saat inkübe edilen HaCaT hücrelerin canlılığında, kolajen miksinde, nütrikozmetik kolajenli yeşil çay ve normal yeşil çayda anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir.48 saat inkübe edilen HaCaT hücrelerin canlılığında, kolajen miksinde 400 µg/ml dozunda %120,4 ± 4.6 artış görülmüştür. Normal yeşil çayda ise 300 µg/ml ve 400 µg/ml dozlarında canlılık oranlarında düşüş belirlenmiştir. *Camellia Sinensis*'ten türetilmiş olan yeşil çay polifenolleri (GTP), terapötik etkileri ve antioksidan aktiviteleri sebebiyle oldukça ilgi çekmektedir. Bu polifenollerin anti-inflamatuar, anti-diyabetik, anti-mikrobiyal, anti-trombotik, anti-alerjik ve anti-nörodejeneratif etkileri dahil olmak üzere birçok farklı özellikleri bulunduğu tespit edilmektedir (Kochman vd., 2020; Zhao vd., 2022). Yeşil çay ile yapılan bir başka çalışmada ise, yeşil çayın içerdiği kateşinlerin sağlık üzerinde birçok etkisi olduğu gösterilmiştir. İnsanlar üzerinde yapılan çalışmaların sonuçlarına göre, antihipertansif, antikanser, antibakteriyel,

antiobezite, antidiyabetik, yaşlanma karşıtı gibi pek çok etkisi olduğu bildirilmiştir (Sarma vd., 2023).

Bu araştırmada, kolajenli yeşil çayın, L929 hücrelerinde toplam rölatif telomer uzunluğunu 24.saate 64,7 kat, HaCaT hücrelerinde ise 48.saat sonunda 2,2 kat arttırdığı tespit edilmiştir. L929 hücre hattında kolajenli yeşil çay (YÇ+K 400mg/ml) 24.saate MTS hücre canlılık oranı ve rölatif telomer uzunluğu (TEL) arasında anlamlı ilişki saptanmıştır ($p=0.000022<0.05$). Diğer taraftan, HaCaT hücre hattında kolajenli yeşil çay (YÇ+K 400mg/ml) 48.saate MTS hücre canlılık oranı ve rölatif telomer uzunluğu (TEL) arasında anlamlı ilişki saptanmıştır ($p=0.000011<0.05$). Koreli 1552 yetişkin bireyin katıldığı bir çalışmada, lökosit telomer uzunluğunun 6 yıllık farklılıkları ile yeşil çay ve kahve ve alkolsüz içecek tüketiminin ilişkisi incelenmiştir. Sonuçlara göre, günlük yeşil çay ve kahve alımının lökosit telomer uzunluğunu artışı ile aralarında pozitif yönlü, ancak, alkolsüz içecek tüketimini ile ise negatif yönlü ilişki olduğu tespit edilmiştir (Sohn vd., 2023). Bir diğer araştırmada ise, 10 obez ve 8 normal Beden Kitle İndeksi'ne (BKİ) sahip kadın bireylere 8 hafta boyunca yeşil çay takviyesi verilmiştir. Obez kadınlarda 8. haftanın sonunda telomer uzunluğunda artış olduğu rapor edilmiştir (Nonino vd., 2018). Bu bulgular, bu çalışmada elde edilen rölatif telomer uzunluğu bulguları ve kolajenli yeşil çay takviyesi arasındaki ilişkiyi doğrular niteliktedirler.

Kolajen ve telomer uzunluğu arasındaki ilişki incelendiğinde, diyet yoluyla orta düzeyde (1,36-3,40 g/1000 kkal) alınan kolajenin kadınlarda telomer uzunluğu üzerinde pozitif ilişkisi olduğu bildirilmiştir. Erkek katılımcılarda ise, telomer uzunluğu ve kolajen arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (Jin vd., 2023). Bu sonuçlara göre, bu çalışmada elde edilen bulgular Uluslararası araştırmalar ile örtüşmektedir.

Bu çalışmada elde edilen bulgulara göre, nütrikozmetik kolajenli yeşil çay tüketiminin telomer uzunluğuna yararlı etkileri olabileceği ve hızlandırılmış biyolojik yaşlanma sürecini yavaşlatabileceği düşünülmektedir.

SONUÇ

Bu araştırmada, Tip 1 & 3 kolajen miksi, nütrikozmetik kolajenli yeşil çay ve normal yeşil çay ürünlerinin toplam protein, EAA, non-EAA kompozisyonları ve ürünlerin L929 ve HaCaT testleri ile hücre canlılığına etkileri incelenmiştir. Sonuç olarak, Tip 1 & 3 kolajen miksi, nütrikozmetik kolajenli yeşil çay ve normal yeşil çay ürünlerinin insan sağlığı üzerindeki etkilerinin biyoyararlanım ve moleküler tabanlı yöntemler ile de araştırılması gerektiği sonucuna varılmıştır.

Bu noktadan hareketle, araştırma konusu hakkında aşağıdaki öneriler sıralanabilir:

- Nütrikozmetik ürünlerin ilerleyen dönemlerde daha sık tüketileceği göz önünde bulundurularak, bu gibi ürünlerin nütrisyonel kaliteleri ve potansiyel sağlık etkilerinin geniş kapsamlı çalışılması gerekmektedir.
- Nütrikozmetik alanı ve ürünleri açasından regülasyonlarda yer alan boşlukların hızlı şekilde giderilmesi önem kazanmaktadır.
- Nütrikozmetik ürünlerin üretim teknolojilerinin nütrisyonel açağan olumsuz etkilerinin minimum seviyelere indirilebilecek şekilde geliştirilmesi önemlidir.
- Nütrikozmetik ürünler hakkında yüksek öğretim kurumlarının ilgili bilim dallarında dersler müfredata alınmalı, özellikle lisansüstü araştırmaları teşvik edilmelidir.
- Nütrikozmetik ürünleri imal, ithal ve ihraç eden kuruluşlar ile bilimsel iç birliğine gidilmeli ve akademik destek verilmelidir.

KAYNAKÇA

- Abdik, H. (2022). Antineoplastic effects of erufosine on small cell and non-small cell lung cancer cells through induction of apoptosis and cell cycle arrest. *Molecular Biology Reports*, 49(4): 2963-2971.
- Aguilar-Toalá, J. E., Vidal-Limon, A., & Liceaga, A. M. (2023). Nutricosmetics: A new frontier in bioactive peptides' research toward skin aging. *Advances in food and nutrition research*, 104: 205–228.
- Ahmed, I. A., & Mikail, M. A. (2024). Diet and skin health: The good and the bad. *Nutrition*, 119: 112350.
- Alves, A., Sousa, E., Kijjoa, A., & Pinto, M. (2020). Marine-Derived Compounds with Potential Use as Cosmeceuticals and Nutricosmetics. *Molecules* (Basel, Switzerland), 25(11): 2536.
- Andriotis, O. G., Nalbach, M., & Thurner, P. J. (2023). Mechanics of isolated individual collagen fibrils. *Acta Biomaterialia*, 163: 35–49.
- Añazco, C., Ojeda, P. G., & Guerrero-Wyss, M. (2023). Common beans as a source of amino acids and cofactors for collagen biosynthesis. *Nutrients*, 15(21): 4561.
- Aoudeh, E., Şat, İ. G., & Binic, H. İ. (2019). Green Tea: Production, Chemical Composition and its Health Benefits. Conference: 1st International – 4th Traditional Health Professional Days SymposiumAt: Erzurum, Turkey.
- Arunkumar, R., Abraham, A. N., Shukla, R., Drummond, C. J., & Greaves, T. L. (2020). Cytotoxicity of protic ionic liquids towards the HaCat cell line derived from human skin. *Journal of Molecular Liquids*, 314: 113602.
- Ayuningsih, S., Jusuf, N. K., & Putra, I. B. (2024). Efficacy of green tea (*Camellia sinensis* Linn) 3% extract cream on improvement of striae distensae. *F1000Research*, 13: 208.
- Barati, M., Jabbari, M., Navekar, R., Farahmand, F., Zeinalian, R., Salehi-Sahlabadi, A., Davoodi, S. H. (2020). Collagen supplementation for

- skin health: A mechanistic systematic review. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 19(11): 2820–2829.
- Bechara, N., Flood, V. M., & Gunton, J. E. (2022). A Systematic review on the role of Vitamin C in tissue healing. *Antioxidants*, 11(8): 1605.
- Biswal, S., & Agmon, N. (2023). Collagen structured hydration. *Biomolecules*, 13(12):1744.
- Bou-Gharios, G., Abraham, D., & De Crombrughe, B. (2020). Type I collagen structure, synthesis, and regulation. In Elsevier eBooks (pp. 295–337).
- Brisson, B. K., Stewart, D., Burgwin, C. M., Chenoweth, D. M., Wells, R. G., Adams, S. L., & Volk, S. W. (2022b). Cysteine-rich domain of type III collagen N-propeptide inhibits fibroblast activation by attenuating TGF β signaling. *Matrix Biology*, 109: 19–33.
- Cao, C., Xiao, Z., Wu, Y., & Ge, C. (2020). Diet and Skin Aging—From the Perspective of Food Nutrition. *Nutrients*, 12(3): 870.
- Carulli, L., Anzivino, C., Baldelli, E., Zenobii, M., Rocchi, M., & Bertolotti, M. (2016). Telomere length elongation after weight loss intervention in obese adults. *Molecular Genetics and Metabolism*, 118(2): 138–142.
- Cavallo, P., Dini, I., Sepe, I., Galasso, G., Fedele, F. L., Sicari, A., Censi, S. B., Gaspari, A., Ritieni, A., Lorito, M., & Vinale, F. (2020). An Innovative Olive Pâté with Nutraceutical Properties. *Antioxidants*, 9(7): 581.
- CellBone. (2024). Collagen Amino Acid Composition. Erişim: <https://cellbone.com/pages/collagen-aminoacid>
- Chaikul, P., Sripisut, T., Chanpirom, S., & Ditthawutthikul, N. (2020). Anti-skin aging activities of green tea (*Camelliasinensis* (L) Kuntze) in B16F10 melanoma cells and human skin fibroblasts. *European Journal of Integrative Medicine*, 40: 101212.
- Chambers, E. S., & Vukmanovic-Stejjic, M. (2019). Skin barrier immunity an ageing. *Immunology*, 160(2): 116–125.

- Chen, H., Li, X., Gong, G., Pan, J., Wang, X., Zhang, Y., Guo, J., & Qin, L. (2022). Collagen-based materials in reproductive medicine and engineered reproductive tissues. *Journal of Leather Science and Engineering*, 4: 1.
- Chen, Z., Fan, D., & Liu, S. (2020). Exploring the potential of the recombinant human collagens for biomedical and clinical applications: a short review. *Biomedical Materials (Bristol. Print)*, 16(1): 012001.
- Csapo, R., Gumpenberger, M., & Wessner, B. (2020). Skeletal muscle extracellular matrix – What do we know about its composition, regulation, and physiological roles? A narrative review. *Frontiers in Physiology*, 11: 253.
- Darvish, D. M. (2022). Collagen fibril formation in vitro: From origin to opportunities. *Materials Today Bio*, 15: 100322.
- De Martino, D., & Bravo-Cordero, J. J. (2023). Collagens in Cancer: Structural regulators and guardians of cancer progression. *Cancer Research*, 83(9): 1386–1392.
- Demanelis, K., Jasmine, F., Chen, L. S., Chernoff, M., Tong, L., Delgado, D., Zhang, C., Shinkle, J., Sabarinathan, M., Lin, H., Ramirez, E., Oliva, M., Kim-Hellmuth, S., Stranger, B. E., Lai, T., Aviv, A., Ardlie, K. G., Aguet, F., Ahsan, H., . . . Volpi, S. (2020). Determinants of telomere length across human tissues. *Science*, 369(6509): eaaz6876.
- de Miranda, R. B., Weimer, P., & Rossi, R. C. (2021). Effects of hydrolyzed collagen supplementation on skin aging: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Dermatology*, 60(12): 1449–1461.
- de Padilla, C. M. L., Coenen, M. J., Tovar, A. N., De La Vega, R. E., Evans, C. H., & Müller, S. (2021). Picosirius red staining: Revisiting its application to the qualitative and quantitative assessment of collagen type I and type III in tendon. *Journal of Histochemistry and Cytochemistry*, 69(10): 633–643.

- Dewi, D. A. R., Arimuko, A., Norawati, L., Yenny, S. W., Setiasih, N. L., Perdiyana, A., & Wiliantari, N. M. (2023). Exploring the Impact of Hydrolyzed Collagen Oral Supplementation on Skin Rejuvenation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus*, 15(12): e50231.
- Dini, I., & Laneri, S. (2019). Nutricosmetics: A brief overview. *PTR. Phytotherapy Research/Phytotherapy Research*, 33(12): 3054–3063.
- Dini, I. (2021). Bio Discarded from Waste to Resource. *Foods*, 10(11): 2652.
- Dini, I., & Laneri, S. (2021). The new challenge of Green Cosmetics: natural food ingredients for cosmetic formulations. *Molecules/Molecules Online/Molecules Annual*, 26(13): 3921.
- Dini, I. (2022). Contribution of Nanoscience research in antioxidants delivery used in nutricosmetic sector. *Antioxidants*, 11(3): 563.
- Di Lorenzo, R., Grumetto, L., Sacchi, A., Laneri, S., & Dini, I. (2022). Dermocosmetic evaluation of a nutricosmetic formulation based on Curcuma. *PTR. Phytotherapy Research/Phytotherapy Research*, 37(5):1900–1910.
- Eljezi, T., Pinta, P., Nativel, F., Richard, D., Pinguet, J., Roy, O., Sautou, V., Grimandi, G., & Moreau, E. (2019). In vitro cytotoxic effects of secondary metabolites of DEHP and its alternative plasticizers DINCH and DINP on a L929 cell line. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 222(3): 583–589.
- El Nagdy, H. A. A., Atwa, E. M., Morsi, H. M., & El Qishishi, K. A. (2023). Brief Overview About Striae Distensae. *Journal of Pharmaceutical Negative Results*, 1270-1275.
- Eurofins. (2018). *GeneSpin - Kit for isolation of high-quality DNA from food and feed samples*. Hamburg, Germany; Eurofins.
- Fasching, C. L. (2018). Telomere length measurement as a clinical biomarker of aging and disease. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 55(7): 443–465.
- Fares, D. A., Schalekamp-Timmermans, S., Nawrot, T. S., & Steegers-Theunissen, R. P. M. (2020). Preconception telomere length as a novel maternal biomarker to assess the risk of spina bifida in the offspring. *Birth Defects Research*, 112(9): 645–651.

- Flores-Balderas, X., Peña-Peña, M., Rada, K. M., Álvarez-álvarez, Y. Q., Guzmán Martín, C. A., Sánchez-Gloria, J. L., Huang, F., Ruiz-Ojeda, D., Morán-Ramos, S., Springall, R., & Sánchez-Muñoz, F. (2023). Beneficial effects of Plant-Based dietson skin health and inflammatory skin diseases. *Nutrients*, 15(13): 2842.
- Fujisaki, H., & Futaki, S. (2022). Epithelial–Mesenchymal transition induced in cancer cells by adhesion to type I collagen. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(1): 198.
- Gauza-Włodarczyk, M., Kubisz, L., & Włodarczyk, D. (2017). Amino acid composition in determination of collagen origin and assessment of physical factors effects. *International Journal of Biological Macromolecules*, 104: 987–991.
- Geahchan, S., Baharlouei, P., & Rahman, M. A. (2022). Marine collagen: a promising biomaterial for wound healing, Skin Anti-Aging, and bone regeneration. *Marine Drugs*, 20(1): 61.
- Ge, B., Wang, H., Li, J., Liu, H., Yin, Y., Zhang, N., & Qin, S. (2020). Comprehensive Assessment of Nile Tilapia Skin (*Oreochromis niloticus*) Collagen Hydrogels for Wound Dressings. *Marine Drugs*, 18(4): 178.
- Gibney, R., & Ferraris, E. (2021). Bioprinting of collagen type I and II via aerosol jet printing for the replication of dense collagenous tissues. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 9: 786945.
- Goyal, A., Sharma, A., Kaur, J., Kumari, S., Garg, M., Sindhu, R. K., Rahman, M. H., Akhtar, M. F., Tagde, P., Najda, A., Banach-Albińska, B., Masternak, K., Alanazi, I. S., Mohamed, H. R. H., El-Kott, A. F., Shah, M., Germoush, M. O., Al-Malky, H. S., Abukhuwayjah, S. H., Altyar, A. E., ... Abdel-Daim, M. M. (2022). Bioactive-Based Cosmeceuticals: An Update on Emerging Trends. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 27(3): 828.
- Gurung, R. L., M, Y., Moh, A. M. C., Dorajoo, R., Liu, S., Liu, J., Shabbir, A., So, J. B. Y., Tan, C. H., Cheng, A. K. S., & Lim, S. C. (2020). Correlation of

- Telomere Length in Adipose Tissue and Leukocytes and its Association with Postsurgical Weight Loss. *Obesity*, 28(12): 2424–2430.
- Gürel, S., Pak, E. N., & Tek, N. A. (2024). Aging processes are affected by energy balance: focused on the effects of nutrition and physical activity on telomere length. *Current Nutrition Reports*, 13(2): 264–279.
- Han, Y., Hu, J., & Sun, G. (2021). Recent advances in skin collagen: functionality and non-medical applications. *Journal of Leather Science and Engineering*, 3: 1.
- Holmes, D., Lu, Y., Starborg, T., & Kadler, K. E. (2018). Collagen fibril assembly and function. In *Current Topics in Developmental Biology* (pp. 107–142).
- Hou, C., Li, N., Liu, M., Chen, J., Elango, J., Rahman, S. U., Bao, B., & Wu, W. (2022). Therapeutic effect of Nile tilapia type II collagen on rigidity in CD8+ cells by alleviating inflammation and rheumatoid arthritis in rats by oral tolerance. *Polymers (Basel)*, 14(7): 1284.
- Huang, Y., Yim, O. S., Lai, P. S., Yu, R., Chew, S. H., Gwee, X., Nyunt, M. S. Z., Gao, Q., Ng, T. P., Ebstein, R. P., & Gouin, J. (2019). Successful aging, cognitive function, socioeconomic status, and leukocyte telomere length. *Psychoneuroendocrinology*, 103: 180–187.
- Hwang, S. J., Ha, G., Seo, W., Kim, C. K., Kim, K., & Lee, S. B. (2020). Human collagen alpha-2 type I stimulates collagen synthesis, wound healing, and elastin production in normal human dermal fibroblasts (HDFs). *Journal of Biochemistry and Molecular Biology*, 53(10): 539–544.
- İnal, Ö. (2023). Yeşil Kozmetikler. *Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi*, 47(2): 667-686.
- Jafari, H., Lista, A., Siekapen, M. M., Ghaffari-Bohlouli, P., Nie, L., Alimoradi, H., & Shavandi, A. (2020). Fish collagen: extraction, characterization, and applications for biomaterials engineering. *Polymers*, 12(10): 2230.

- Jin, H., Maddela, R. L., & Sinnott, R. A. (2023). Association between Dietary Collagen Consumption and Telomere Length: National Health and Nutrition Examination Survey. *Health*, 15(10): 1096–1115.
- Kadiroğlu, P., & Dıblan, S. (2017). Siyah ve yeşil çayların biyoaktif ve antimikrobiyal özelliklerinin kıyaslanması. *Çukurova Tarım ve Gıda Bilimleri Dergisi*, 32: 13-18.
- Kanazawa, Y., Miyachi, R., Higuchi, T., & Sato, H. (2023). Effects of aging on collagen in the skeletal muscle of mice. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(17): 13121.
- Karamanos, N. K., Piperigkou, Z., Passi, A., Götte, M., Rousselle, P., & Vlodavsky, I. (2021). Extracellular matrix-based cancer targeting. *Trends in molecular medicine*, 27(10): 1000–1013.
- Karna, E., Szoka, Ł., Huynh, T. Y. L., & Pałka, J. (2019). Proline-dependent regulation of collagen metabolism. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 77(10): 1911–1918.
- Karaca, E., & Güzel, S. (2024). Nutritional benefits of shea products and medicinal properties of shea butter. *Hacettepe University Journal of the Faculty of Pharmacy*, 44(1): 46-61.
- Khan, E. S., Sankaran, S., Paez, J. I., Muth, C., Han, M. K. L., & Del Campo, A. (2023). Retraction: photoactivatable HSP47: a tool to regulate collagen secretion and assembly. *Advanced Science*, 6(9): 1801982.
- Kisling, A., Lust, R. M., & Katwa, L. C. (2019). What is the role of peptide fragments of collagen I and IV in health and disease? *Life Sciences*, 228: 30–34.
- Kochman, J., Jakubczyk, K., Antoniewicz, J., Mruk, H., & Janda, K. (2020). Health benefits and chemical composition of matcha green tea: a review. *Molecules/Molecules Online/Molecules Annual*, 26(1): 85.
- Kubyshkin, V. (2019). Stabilization of the triple helix in collagen mimicking peptides. *Organic and Biomolecular Chemistry*, 17(35): 8031–8047.
- Laneri, S., Dini, I., Tito, A., Di Lorenzo, R., Bimonte, M., Tortora, A., Zappelli, C., Angelillo, M., Bernardi, A., Sacchi, A., Colucci, M. G., & Apone,

- F. (2020). Plant cell culture extract of *Cirsium eriophorum* with skin pore refiner activity by modulating sebum production and inflammatory response. *PTR. Phytotherapy Research (Print)*, 35(1): 530–540.
- Larder, C. E., Iskandar, M. M., & Kubow, S. (2023b). Collagen Hydrolysates: A Source of Bioactive Peptides Derived from Food Sources for the Treatment of Osteoarthritis. *Medicines*, 10(9): 50.
- Lee, Y. I., Kim, T. H., Kim, E., Jung, I., Suk, J., Kim, J., & Lee, J. H. (2021). Anti-aging effect of an oral disintegrating collagen film: a prospective, single-arm study. *International Journal of Dermatology*, 61(1): 54–61.
- Li, P., & Wu, G. (2017). Roles of dietary glycine, proline, and hydroxyproline in collagen synthesis and animal growth. *Amino Acids*, 50(1): 29–38.
- Li, X., Zhang, Q., Yu, S. M., & Li, Y. (2023). The Chemistry and Biology of collagen hybridization. *Journal of the American Chemical Society*, 145(20): 10901-10916.
- Li, X., Bian, S., Zhao, M., Han, X., Liang, J., Wang, K., Jiang, Q., Sun, Y., Fan, Y., & Zhang, X. (2021). Stimuli-responsive biphenyl-tripeptide supramolecular hydrogels as biomimetic extracellular matrix scaffolds for cartilage tissue engineering. *Acta Biomaterialia*, 131: 128–137.
- Lin, P., Hua, N., Hsu, Y., Kan, K., Chen, J., Lin, Y., . . . Kuan, C. (2020). Oral collagen drink for antiaging: antioxidation, facilitation of the increase of collagen synthesis, and improvement of protein folding and DNA repair in human skin fibroblasts. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2020: 1–9.
- Liu, J. J., Crous-Bou, M., Giovannucci, E., & De Vivo, I. (2016). Coffee Consumption Is Positively Associated with Longer Leukocyte Telomere Length in the Nurses' Health Study. *The Journal of Nutrition*, 146(7): 1373–1378.

- Liu, W., Lin, H., Zhao, P., Xing, L., Li, J., Wang, Z., Ju, S., Shi, X., Liu, Y., Deng, G., Gao, G., Sun, L., & Zhang, X. (2022). A regulatory perspective on recombinant collagen-based medical devices. *Bioactive Materials*, 12: 198–202.
- Lupu, M., Pîrcălăbioru, G. G., Chifiriuc, M., Albulescu, R., & Tănase, C. (2019). Beneficial effects of food supplements based on hydrolyzed collagen for skin care (Review). *Experimental and Therapeutic Medicine*, 20(1): 12-17.
- Maari, C., & Powell, J. (2019). *Anetoderma and other atrophic disorders of the skin. Fitzpatrick's dermatology*. New York, NY: McGraw-Hill Education :1197-1198.
- Mason, A. E., Hecht, F. M., Daubenmier, J. J., Sbarra, D. A., Lin, J., Moran, P. J., Schleicher, S. G., Acree, M., Prather, A. A., & Epel, E. S. (2018). Weight loss maintenance and cellular aging in the Supporting Health through Nutrition and Exercise study. *Psychosomatic Medicine*, 80(7): 609–619.
- Mäkitie, R. E., Costantini, A., Kämpe, A., Alm, J. J., & Mäkitie, O. (2019). New insights into monogenic causes of osteoporosis. *Frontiers in Endocrinology*, 10: 70.
- Makuszevska, M., Bonda, T. A., Cieślińska, M., Bialuk, I., Winnicka, M. M., & Niemczyk, K. (2020). Expression of collagen type III in healing tympanic membrane. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 136: 110196.
- Matinong, A. M. E., Chisti, Y., Pickering, K. L., & Haverkamp, R. G. (2022). Collagen Extraction from Animal Skin. *Biology*, 11(6): 905.
- Meetham, P., Kanlayavattanakul, M., & Lourith, N. (2018). Development and clinical efficacy evaluation of anti-greasy green tea tonner on facial skin. *Revista Brasileira De Farmacognosia*, 28(2): 214–217.
- Michalak, M., Pierzak, M., Kręcisz, B., & Suliga, E. (2021). Bioactive Compounds for skin Health: A review. *Nutrients*, 13(1): 203.
- Mienaltowski, M. J., Gonzales, N. L., Beall, J. M., & Pechanec, M. Y. (2021). Basic structure, physiology, and biochemistry of connective tissues

and extracellular matrix collagens. In *Advances in Experimental Medicine and Biology* (pp. 5–43).

Naomi, R., Ridzuan, P. M., & Bahari, H. (2021). Current Insights into Collagen Type I. *Polymers*, 13(16): 2642.

Nagaoka, I., Tsuruta, A., & Yoshimura, M. (2019). Chondroprotective action of glucosamine, a chitosan monomer, on the joint health of athletes. *International Journal of Biological Macromolecules*, 132: 795–800.

Naomi, R., & Fauzi, M. B. (2020). Cellulose/Collagen Dressings for Diabetic foot Ulcer: A review. *Pharmaceutics*, 12(9): 881.

Nisa, R. U., Nisa, A. U., Tantray, A. Y., Shah, A. H., Jan, A. T., Shah, A. A., & Wani, I. A. (2024). Plant phenolics with promising therapeutic applications against skin disorders: A mechanistic review. *Journal of Agriculture and Food Research*, 16: 101090.

Nonino, C. B., Pinhanelli, V. C., Noronha, N. Y., Quinhoneiro, D. C. G., Pinhel, M. S., De Oliveira, B. a. P., Marchini, J. S., & Nicoletti, C. F. (2018). Green tea supplementation promote leukocyte telomere length elongation in obese women. *Nutrición Hospitalaria*, 35(3): 570-575.

Olatunji, O. (2020). Collagen. In *Springer series on polymer and composite materials* (pp. 261–285).

Olson, K. R., Briggs, A., Devireddy, M., Iovino, N. A., Skora, N. C., Whelan, J., Villa, B. P., Yuan, X., Mannam, V., Howard, S. S., Gao, Y., Minnion, M., & Feelisch, M. (2020). Green tea polyphenolic antioxidants oxidize hydrogen sulfide to thiosulfate and polysulfides: A possible new mechanism underpinning their biological action. *Redox Biology*, 37: 101731.

Paul, C., Leser, S., & Oesser, S. (2019). Significant Amounts of Functional Collagen Peptides Can Be Incorporated in the Diet While Maintaining Indispensable Amino Acid Balance. *Nutrients*, 11(5): 1079.

Pérez-Burillo, S., Giménez, R., Rufián-Henares, J., & Pastoriza, S. (2018). Effect of brewing time and temperature on antioxidant capacity and phenols of white tea: Relationship with sensory properties. *Food Chemistry*, 248 : 111–118.

- Polonini, H., Dijkers, E., & Ferreira, A. O. (2021). Beauty from within: A Review of the Science behind Collagen Drink: An Anti-Aging Nutraceutical. *Journal of Cosmetics, Dermatological Sciences and Applications*, 11(03): 263–278.
- Pu, S., Huang, Y., Pu, C., Kang, Y., Hoang, K. D., Chen, K. H., & Chen, C. (2023). Effects of Oral Collagen for Skin Anti-Aging: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*, 15(9): 2080.
- Rabkin, S. W. (2023). Collagen type IV as the link between arterial stiffness and dementia. *American Journal of Translational Research*, 15(10): 5961.
- Razgonova, M., Zakharenko, A., Golokhvast, K., Thanasoula, M., Sarandi, E., Nikolouzakis, K., Fragkiadaki, P., Tsoukalas, D., Spandidos, D., & Tsatsakis, A. (2020). Telomerase and telomeres in aging theory and chronographic aging theory (Review). *Molecular Medicine Reports*, 22(3): 1679–1694.
- Resende, D. I. S. P., Ferreira, M. S., Magalhães, C., Lobo, J. M. S., Sousa, E., & Almeida, I. F. (2021). Trends in the use of marine ingredients in anti-aging cosmetics. *Algal Research*, 55: 102273.
- Rico-Llanos, G. A., Borrego-González, S., Moncayo-Donoso, M., Becerra, J., & Visser, R. (2021). Collagen Type I biomaterials as scaffolds for bone tissue engineering. *Polymers*, 13(4): 599.
- Reilly, D., & Lozano, J. (2021). Skin collagen through the lifestages: importance for skin health and beauty. *Plastic and Aesthetic Research*, 8: 2.
- Rustad, A. M., Nickles, M. A., McKenney, J. E., Bilimoria, S., & Lio, P. A. (2021). Myths And media in oral collagen supplementation for the skin, nails, and hair: A review. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 21(2): 438–443.
- Sadgrove, N. J., & Simmonds, M. S. J. (2021). Topical and nutricosmetic products for healthy hair and dermal antiaging using “dual-acting” (2 for 1) plant-based peptides, hormones, and cannabinoids. *FASEB bioAdvances*, 3(8): 601–610.
- Salvatore, L., Gallo, N., Natali, M. L., Campa, L., Lunetti, P., Madaghiele, M., Blasi, F. S., Corallo, A., Capobianco, L., & Sannino, A. (2020). Marine collagen and its derivatives: Versatile and sustainable bio-

resources for healthcare. *Materials Science & Engineering. C, Biomimetic Materials, Sensors and Systems (Print)*, 113: 110963.

Sarma, A., Bania, R., & Das, M. K. (2023). Green tea: Current trends and prospects in nutraceutical and pharmaceutical aspects. *Journal of Herbal Medicine*, 41: 100694.

Schönborn, K., Willenborg, S., Schulz, J., Imhof, T., Eming, S. A., Quondamatteo, F., Brinckmann, J., Niehoff, A., Paulsson, M., Koch, M., Eckes, B., & Krieg, T. (2020). Role of collagen XII in skin homeostasis and repair. *Matrix Biology (Print)*, 94: 57-76.

Schwab, R., Heller, M., Pfeifer, C., Unger, R. E., Walenta, S., Nezi-Cahn, S., Al Nawas, B., Hasenburg, A., & Brenner, W. (2020). Full-thickness tissue engineered oral mucosa for genitourinary reconstruction: A comparison of different collagen based biodegradable membranes. *Journal of Biomedical Materials Research. Part B, Applied Biomaterials*, 109(4): 572–583.

ScienCell Research Laboratories. (2024). *Absolute Human Telomere Length Quantification qPCR Assay Kit*. Carlsbad, Kaliforniya, ABD; ScienCell Research Laboratories.

Selvakumar, G., Kuttalam, I., Mukundan, S., & Lonchin, S. (2021). Valorization of toxic discarded fish skin for biomedical application. *Journal of Cleaner Production*, 323: 129147.

Sbricoli, L., Guazzo, R., Annunziata, M., Gobbato, L., Bressan, E., & Nastri, L. (2020). Selection of collagen membranes for bone regeneration: A literature review. *Materials (Basel)*, 13(3): 786.

Senadheera, T. R. L., Dave, D., & Shahidi, F. (2020). Sea Cucumber Derived Type I Collagen: A Comprehensive Review. *Marine Drugs*, 18(9): 471.

Shi, R., Zhang, Z., Zhu, A., Xiong, X., Zhang, J., Xu, J., . . . Li, C. (2022). Targeting type I collagen for cancer treatment. *International Journal of Cancer*, 151(5): 665–683.

- Shi, J., Ren, M., Jia, J., Tang, M., Guo, Y., Ni, X., & Shi, T. (2019). Genotype Phenotype association analysis reveals new pathogenic factors for osteogenesis imperfecta disease. *Frontiers in Pharmacology*, 10: 1200.
- Shields, A., Ly, S., Wafae, B., Chang, Y., Manjaly, P., Archila, M., Heinrich, C., Drake, L., Mostaghimi, A., & Barbieri, J. S. (2023). Safety and effectiveness of oral nutraceuticals for treating acne. *JAMA Dermatology*, 159(12): 1373.
- Shimadzu. (2019). Protein Analysis Using FTIR [Online]. https://www.shimadzu.com/an/sites/shimadzu.com.an/files/pim/pim_document_file/applications/application_note/13330/jpa219009.pdf (Erişim Tarihi: 11 Şubat 20232).
- Shin, J. W., Kwon, S. H., Choi, J. Y., Na, J. I., Huh, C. H., Choi, H. G., & Park, K. C. (2019). Molecular mechanisms of dermal aging and antiaging approaches. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(9):2126.
- Sionkowska, A. (2021). Collagen blended with natural polymers: Recent advances and trends. *Progress in Polymer Science*, 122: 101452.
- Sohn, I., Shin, C., & Baik, I. (2023). Associations of green tea, coffee, and soft drink consumption with longitudinal changes in leukocyte telomere length. *Scientific Reports*, 13(1): 492.
- Sorushanova, A., Delgado, L. M., Wu, Z., Shologu, N., Kshirsagar, A., Raghunath, R., & Zeugolis, D. I. (2019). The collagen suprafamily: from biosynthesis to advanced biomaterial development. *Advanced materials*, 31(1): 1801651.
- Sorushanova, A., Skoufos, I., Tzora, A., Mullen, A. M., & Zeugolis, D. I. (2021). The influence of animal species, gender and tissue on the structural, biophysical, biochemical and biological properties of collagen sponges. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 32(1): 12.
- Srinivas, N., Rachakonda, S., & Kumar, R. (2020). Telomeres and Telomere Length: A General Overview. *Cancers*, 12(3): 558.

- Subhan, F., Hussain, Z., Tauseef, I., Shehzad, A., & Wahid, F. (2020). A review on recent advances and applications of fish collagen. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 61(6): 1027–1037.
- Sun, Y., Li, X., Zhao, M., Chen, Y., Xu, Y., Wang, K., Bian, S., Jiang, Q., Fan, Y., & Zhang, X. (2022). Bioinspired supramolecular nanofiber hydrogel through self assembly of biphenyl-tripeptide for tissue engineering. *Bioactive Materials*, 8: 396-408.
- Tabak, T. vd. (2021). Investigation of the changes in volatile composition and amino acid profile of a gala-dinner dish by GC-MS and LC-MS/MS analyses. *International Journal of Gastronomy and Food Science*, 25: 100398.
- Tanaka, T., Talegawkar, S., Jin, Y., Colpo, M., Ferrucci, L., & Bandinelli, S. (2018). Adherence to a Mediterranean Diet Protects from Cognitive Decline in the Invecchiare in Chianti Study of Aging. *Nutrients*, 10(12): 2007.
- Terzi, A., Gallo, N., Bettini, S., Sibillano, T., Altamura, D., Madaghiele, M., De, L., Valli, L., Salvatore, L., Sannino, A., & Giannini, C. (2020). Sub- and Supramolecular X-Ray Characterization of Engineered Tissues from Equine Tendon, Bovine Dermis, and Fish Skin Type-I Collagen. *Macromolecular Bioscience*, 20(5): e2000017.
- Usman, R., & Bharadvaja, N. (2023). Nutricosmetics: role in health, nutrition, and cosmetics. *Proceedings of the Indian National Science Academy. Part a, Physical Sciences*, 89(3): 584–599.
- Vaiserman, A., & Krasnienkov, D. (2021). Telomere Length as a Marker of Biological Age: State-of-the-Art, open Issues, and Future Perspectives. *Frontiers in Genetics*: 11: 630186.
- Wang, C., Brisson, B. K., Terajima, M., Li, Q., Hoxha, K., Han, B., Han, L. (2020). Type III collagen is a key regulator of the collagen fibrillar structure and biomechanics of articular cartilage and meniscus. *Matrix Biology*, 85–86: 47–67.
- Wang, J., Qiu, H., Xu, Y., Gao, Y., Tan, P., Zhao, R., Liu, Z., Tang, Y., Zhu, X., Bao, C., Wang, H., Lin, H., & Zhang, X. (2022). The biological effect

of recombinant humanized collagen on damaged skin induced by UV-photoaging: An in vivo study. *Bioactive Materials*, 11: 154–165.

Wang, Q., Li, X., Wang, P., Ya, Y., Xu, Y., Chen, Y., Sun, Y., Jiang, Q., Fan, Y., & Zhang, X. (2020). Bionic composite hydrogel with a hybrid covalent/noncovalent network promoting phenotypic maintenance of hyaline cartilage. *Journal of Materials Chemistry. B*, 8(20): 4402–4411.

Wei, P., Li, D., Dai, K., Wang, Y., Song, P., Li, H., Tang, P., Zhang, Z., Li, Z., Zhou, Y., & Zhou, C. (2022). Recent progress of collagen, chitosan, alginate and other hydrogels in skin repair and wound dressing applications. *International Journal of Biological Macromolecules*, 208: 400–408.

Wu, Z., Korntner, S., Mullen, A., & Zeugolis, D. I. (2021). Collagen type II: From biosynthesis to advanced biomaterials for cartilage engineering. *Biomaterials and Biosystems*, 4: 100030.

Yadav, A., & Mohite, S. K. (2020). Potential role of peptides for development of cosmeceutical skin products. *Research Journal of Topical and Cosmetic Sciences*, 11(2): 77–82.

Yang, Y., Ritchie, A. C., & Everitt, N. M. (2021). Recombinant human collagen/chitosan-based soft hydrogels as biomaterials for soft tissue engineering. *Materials Science & Engineering. C, Biomimetic Materials, Sensors and Systems (Print)*, 121: 111846.

Yang, L., Wu, H., Lu, L., He, Q., Xi, B., Yu, H., Luo, R., Wang, Y., & Zhang, X. (2021). A tailored extracellular matrix (ECM) - Mimetic coating for cardiovascular stents by stepwise assembly of hyaluronic acid and recombinant human type III collagen. *Biomaterials*, 276: 121055.

Yoon, J., Yoon, D., Lee, H., Lee, J., Jo, S., Kym, D., Yim, H., Hur, J., Chun, W., Kim, G., & Cho, Y. S. (2022). Wound healing ability of acellular fish skin and bovine collagen grafts for split-thickness donor sites in burn patients: Characterization of acellular grafts and clinical application. *International Journal of Biological Macromolecules*, 205: 452–461.

- Zgheib, N. K., Sleiman, F., Nasreddine, L., Nasrallah, M., Nakhoul, N., Isma'eel, H., & Tamim, H. (2018). Short Telomere Length is Associated with Aging, Central Obesity, Poor Sleep and Hypertension in Lebanese Individuals. *Aging and Disease*, 9(1): 77.
- Zhang, Y., Huang, Y., Pang, Y., Zhu, Z., Zhang, Y., Liu, Q., Zhang, X., & Liu, Y. (2021). Modification of collagen with proanthocyanidins by mimicking the bridging role of glycosaminoglycans for dentine remineralization. *Materials & Design*, 210: 110067.
- Zhang, X., Wang, J., Zhang, Q., Fan, Y., Zhang, H., Ahmad, K., & Hou, H. (2023). Distribution, Typical Structure and Self-Assembly Properties of Collagen from Fish Skin and Bone. *Molecules*, 28(18): 6529.
- Zhao, T., Li, C., Wang, S., & Song, X. (2022). Green Tea (*Camellia sinensis*): A Review of Its Phytochemistry, Pharmacology, and Toxicology. *Molecules/Molecules Online/Molecules Annual*, 27(12): 3909.
- Zhu, J., Li, Z., Zou, Y., Lu, G., Ronca, A., D'Amora, U., Liang, J., Fan, Y., Zhang, X., & Sun, Y. (2022). Advanced application of collagen-based biomaterials in tissue repair and restoration. *Journal of Leather Science and Engineering* :4(1): 30.
- Xu, Q., Torres, J. E., Hakim, M., Babiak, P. M., Pal, P., Battistoni, C. M., Nguyen, M. O., Panitch, A., Solorio, L., & Liu, J. C. (2021). Collagen- and hyaluronic acid based hydrogels and their biomedical applications. *Materials Science and Engineering: R: Reports*, 146: 100641.

ÖZGEÇMİŞ

Meysa Nur ÖZDEMİR

A. EĞİTİM

Yüksek Lisans: İstanbul Sabahattin Zaim Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı, 2023-2024, İstanbul.

Lisans: İstanbul Sabahattin Zaim Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, 2018-2022, İstanbul.

B. YAYINLARI

Özdemir, M.N., Bostancı, F., Çavdar, A., Yılmazer, Y., Tekiner, I. H. (2024). Kolajen İçeren Nütrikozmetik Ürünlerin Yaşlanma Karşıtı İşlevleri. *ASES VIII. International Health, Engineering And Sciences Conference*, 6-7 Nisan, İzmir, Türkiye.